

**FACTORES ASOCIADOS A RESPUESTA DE ABATACEPT SUBCUTANEO
EN ARTRITIS REUMATOIDE**

Julieth Milena Rodríguez López, MD.

TRABAJO DE GRADO

Presentado como requisito para optar al título de

ESPECIALISTA EN EPIDEMIOLOGÍA

Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario - Universidad CES

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Especialización en Epidemiología

Bogotá

Diciembre de 2015

AUTORES

Julieth Milena Rodríguez López 1031139108

Médico Cirujano - Universidad el Bosque

rodriguezl.julieth@urosario.edu.co

Juan Camilo Sarmiento-Monroy

Médico Epidemiólogo - Universidad del Rosario

Máster enfermedades autoinmunes – Universidad de Barcelona

juan.sarmiento@urosario.edu.co

Rubén Darío Mantilla

Médico Reumatólogo – Universidad de París

rdmantilla@hotmail.com

Las Universidades del Rosario y CES no se hacen responsables de los conceptos emitidos por los investigadores en el trabajo, solo velarán por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la Justicia.

AGRADECIMIENTOS

Mis agradecimientos a todos aquellos que hacen posible el desarrollo de este proyecto de investigación. A mis maestros, quienes durante este proceso de formación han aportado de sus valiosos conocimientos, paciencia y entrega para permitirme formarme como profesional. Un buen maestro es aquel que sabe sacar de nosotros las mejores cualidades y capacidades, las cuales serán nuestro fundamento durante el ejercicio de nuestra profesión; a ellos gracias por orientarme y enseñarme con entereza y dedicación, ya que han enriquecido mi vida con sus aportes, su conocimiento y su exigencia.

A mis padres que con generosidad, esfuerzo, apoyo, paciencia y amor han aportado a mi vida riquezas invaluable que me fortalecen durante mi proceso de formación como médico epidemióloga.

Al Dr. Juan Manuel Anaya y la Dra. Mónica Rodríguez, quienes me permiten crecer como profesional a través de su apoyo, ejemplo y enseñanza. Los cuales a través de su trabajo en el área de investigación en nuestro país, impulsan a otros a crecer como profesionales investigadores.

A los doctores Juan Camilo Sarmiento y Rubén Darío Mantilla, por su innegable e incansable apoyo, por ser ejemplo de perseverancia, paciencia y excelencia profesional, y permitirme crecer diariamente en el ejercicio de la medicina y sus aportes al conocimiento de la reumatología e investigación.

A los directivos y facultativos la Universidad del Rosario, quienes se han empeñado en hacer de nosotros los mejores profesionales, investigadores y seres humanos, dándonos herramientas y permitiéndonos desarrollar la tesis de la manera más profesional.

TABLA DE CONTENIDO

| | |
|---|-----------|
| INTRODUCCION..... | 10 |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 12 |
| PREGUNTA DE INVESTIGACION | 13 |
| PREGUNTA PRIMARIA | 13 |
| PREGUNTA SECUNDARIA..... | 13 |
| JUSTIFICACION | 14 |
| MARCO TEORICO | 15 |
| ARTRITIS REUMATOIDE Y SU PATOGENESIS | 15 |
| DIAGNÓSTICO..... | 16 |
| - Criterios diagnósticos del ACR 1987 (21) | 17 |
| - Criterios diagnósticos del ACR/EULAR 2010 (22) | 18 |
| ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD | 19 |
| TRATAMIENTO DE ARTRITIS REUMATOIDE | 20 |
| FACTORES ASOCIADOS A RESPUESTA DE LOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS EN | |
| ARTRITIS REUMATOIDE | 21 |
| ABATACEPT | 24 |
| HIPOTESIS..... | 27 |
| PROPÓSITO | 28 |
| OBJETIVOS..... | 29 |
| OBJETIVO GENERAL..... | 29 |
| OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 29 |
| METOLOGIA | 30 |
| - DISEÑO | 30 |
| POBLACION..... | 31 |
| Descripción de la población: | 31 |

| | |
|---|-----------|
| MUESTRA..... | 32 |
| - Diseño Muestral: | 32 |
| - INCLUSIÓN:..... | 33 |
| - EXCLUSION..... | 33 |
| RECOLECCION DE INFORMACION | 34 |
| - Instrumentos..... | 34 |
| - Trabajo de Campo | 35 |
| VARIABLES | 36 |
| - Variables sociodemográficas..... | 36 |
| - Variables clínicas..... | 37 |
| - Variables paraclínicas | 38 |
| CALIDAD DEL DATO | 39 |
| SESGOS..... | 39 |
| PLAN DE ANALISIS | 40 |
| CONSIDERACIONES ETICAS..... | 41 |
| RESULTADOS..... | 42 |
| • Estudio de tipo corte transversal (Muestra total de 94 pacientes)..... | 42 |
| Tabla n°1. Características sociodemográficas de 94 pacientes con artritis reumatoide en terapia biológica con abatacept subcutáneo..... | 42 |
| Tabla n°2. Características clínicas de 94 pacientes con artritis reumatoide en terapia biológica con abatacept subcutáneo | 44 |
| Tabla n°3. Características paraclínicas de 94 pacientes con artritis reumatoide en terapia biológica con abatacept subcutáneo | 45 |
| Tabla n°4 Puntaje de DAS 28 al inicio de tratamiento y a 6 meses en 67 pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con abatacept subcutáneo | 46 |
| Gráfico n°1 Comparación en DAS 28 al inicio de la terapia biológica vs DAS 28 al 6to mes de terapia..... | 47 |
| • Análisis Bivariado | 47 |
| Tabla n° 5. Evaluación de respuesta EULAR..... | 48 |
| - Variables Cuantitativas | 49 |
| • Modelo de regresión logística..... | 53 |
| Tabla n°9 Características asociadas con respuesta a terapia biológica con abatacept subcutáneo en una cohorte de 67 pacientes | 53 |
| DISCUSION..... | 54 |
| • Factores asociados a respuesta a terapia con abatacept subcutáneo | 55 |
| - Alta actividad de la enfermedad (DAS 28 >5,1)..... | 56 |

| | |
|---------------------------|-----------|
| CONCLUSIONES..... | 60 |
| BIBLIOGRAFIA | 61 |
| ANEXOS | 67 |

RESUMEN

INTRODUCCION

Dado que la artritis reumatoide es la artropatía inflamatoria más frecuente en el mundo, siendo altamente discapacitante y causando gran impacto de alto costo, se busca ofrecer al paciente opciones terapéuticas y calidad de vida a través del establecimiento de un tratamiento oportuno y eficaz, teniendo presentes aquellos predictores de respuesta previo a instaurar determinada terapia. Existen pocos estudios que permitan establecer aquellos factores de adecuada respuesta para inicio de terapia biológica con abatacept, por lo cual en este estudio se busca determinar cuáles son esos posibles factores.

METODOLOGIA

Estudio analítico de tipo corte transversal de 94 pacientes con diagnóstico de AR, evaluados para determinar las posibles variables que influyen en la respuesta a terapia biológica con abatacept. Se incluyeron 67 de los 94 pacientes al modelo de regresión logística, que son aquellos pacientes en que fue posible medir la respuesta al tratamiento (respuesta EULAR) a través de la determinación del DAS 28 y así discriminar en dos grupos de comparación (respuesta y no respuesta).

DISCUSION DE RESULTADOS

La presencia de alta actividad de la enfermedad al inicio de la terapia biológica, aumenta la probabilidad de respuesta al tratamiento respecto al grupo con baja/moderada actividad de la enfermedad; OR 4,19 - IC 95%(1,18 – 14.9), (p 0,027). La ausencia de erosiones óseas aumenta la probabilidad de presentar adecuada respuesta a la terapia biológica respecto aquellos con erosiones, con un OR 3,1 (1,01-9,55), (p 0,048). Niveles de VSG y presencia de manifestaciones extra-articulares son otros datos de interés encontrados en el análisis bivariado. Respecto a las variables o características como predictores de respuesta al tratamiento con abatacept, se encuentran estudios que corroboran los hallazgos de este estudio, respecto al alto puntaje del DAS 28 al inicio de la terapia (9, 12).

CONCLUSIONES

Existen distintas variables que determinan la respuesta a los diferentes biológicos para manejo de AR. Es imprescindible evaluar dichos factores de manera individual con el fin de lograr de manera efectiva el control de la enfermedad y así mejorar la calidad de vida del individuo (medicina personalizada). Existen variables tales como la alta actividad de la enfermedad y la ausencia de erosiones como predictores de respuesta en la terapia con abatacept.

PALABRAS CLAVE: Artritis reumatoide, terapia biológica, abatacept, actividad de la enfermedad, medicina personalizada.

ABSTRACT

BACKGROUND

Since rheumatoid arthritis is the most common in the world inflammatory arthropathy, being highly disabling and causing great impact of high cost, we seek to offer the patient treatment options and quality of life through the establishment of a timely and effective treatment, recognizing those prior to establish predictors of response given therapy. There are few studies to establish those factors appropriate response to the start of biological therapy with abatacept, so this study is to determine what those factors are possible.

METHODS

This was a cross-sectional analytical study of 94 patients diagnosed with RA, assessed to determine possible variables that influence the biological response to abatacept therapy type. 67 were included in the regression model, which are those patients in whom it was possible to measure the response to treatment (EULAR response) through the determination of the DAS 28 and thus discriminate two comparison groups (response and nonresponse).

DISCUSSION OF RESULTS

The presence of high activity of the disease at the start of biological therapy increases the likelihood of response to treatment compared to the group with low /moderate disease activity; OR 4.19 - 95% CI (1.18 - 14.9), (p 0.027). The absence of bone erosions increases the probability of adequate response to biological therapy compared with those erosions, with an OR 3.1 (1.01 to 9.55), (p 0.048). ESR and the presence of extra-articular manifestations: other data of interest in the bivariate analysis found. Regarding the variables or characteristics as predictors of response to treatment with abatacept, they are studies that corroborate the findings of this study, regarding the high DAS 28 score at the start of therapy (9, 12).

CONCLUSIONS

There are several variables that determine the biological response to different handling of AR. It is essential to assess these factors individually in order to achieve effectively control the disease and improve the quality of life of the individual (personalized medicine). There are variables such as high disease activity and the absence of erosions as predictors of response in abatacept therapy.

KEYWORDS: Rheumatoid arthritis, biological therapy, abatacept, disease activity, personalized medicine.

INTRODUCCION

La artritis reumatoide es una enfermedad autoinmune, crónica, degenerativa, con una prevalencia a nivel mundial entre 0.3 – 1.2% (1), siendo la artropatía inflamatoria más común, que lleva afectación de las articulaciones principalmente diartrodiales u otras manifestaciones extra-articulares que pueden causar un gran compromiso funcional, por lo cual es importante el inicio temprano de una terapia modificadora de la enfermedad una vez se ha realizado el diagnóstico, con el fin de evitar progresión de la enfermedad.

Se trata de una patología la cual es altamente discapacitante, con implicaciones sociales y económicas importantes, con impacto de alto costo en el sistema de salud; los cuales pueden tener una mayor magnitud al no ser tratada la enfermedad de forma correcta y temprana. (2, 3)

Se cuenta en la actualidad con diferentes fármacos que modifican o controlan la enfermedad, iniciando por los fármacos sintéticos (convencionales), que una vez iniciados, si no logran controlar adecuadamente la enfermedad y/o se presentan efectos adversos asociados a su uso, debe ser contemplado por el clínico el uso de terapia biológica. (4, 5, 6, 7)

Los pacientes que inician terapia biológica para el manejo de la artritis reumatoide (AR), son aquellos que pese al tratamiento con un fármaco modificador de la enfermedad convencional (cFARME) persisten con actividad biológica y/o clínica de la enfermedad (moderada o alta actividad de la enfermedad) medida a través del DAS 28, un índice objetivo para evaluar actividad de la artritis reumatoide (5, 8).

Dicha terapia debe ser evaluada teniendo en cuenta aquellos factores predictores de respuesta a determinado biológico y de acuerdo a las recomendaciones a nivel mundial por parte del colegio americano de reumatología (ACR) y la liga europea contra el reumatismo (EULAR). Sin embargo, frente a los distintos biológicos utilizados en la actualidad, existe poca información acerca del perfil clínico y biológico más adecuado para inicio de abatacept (inhibidor de la co-estimulación de linfocitos T) (9, 10, 11, 12), el cual presenta un perfil de respuesta y seguridad amplio, sin embargo, debemos

considerar en nuestra práctica clínica diaria aquellos factores clínicos y paraclínicos que pueden guiarnos en toma de decisión respecto al uso o no de determinado biológico, entendiendo que cada paciente cuenta con ciertas características individuales que deben ser tenidas en cuenta en la toma de decisión médico-paciente frente a una terapia.

En este estudio se busca determinar cuáles son esos posibles factores asociados a la respuesta adecuada con el uso de este medicamento biológico en pacientes con artritis reumatoide del adulto.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Hay un vacío de conocimiento acerca de aquellos factores sociodemográficos, clínicos y paraclínicos asociados a adecuada respuesta terapéutica durante la práctica clínica diaria en el tratamiento de artritis reumatoide del adulto con una proteína de fusión moduladora de la co-estimulación de linfocitos T (Abatacept).

Durante la práctica clínica contamos en su mayoría de oportunidades con conocimiento de factores individuales, clínicos y paraclínicos asociados a respuesta a ciertas terapias que nos permiten guiar y/o personalizar el tratamiento y por ende aumentar la probabilidad de lograr el objetivo terapéutico de reducir la actividad de la enfermedad autoinmune y por consiguiente lograr un impacto positivo en la calidad de vida. (5, 7, 9). Esto permite evitar cambiar constantemente el tratamiento, así mismo, disminuir los eventos adversos asociados a su uso, costes y aumentar la adherencia al tratamiento.

Hay pocos estudios que muestren el perfil más adecuado del paciente con AR del adulto para ingresar a terapia biológica con abatacept. Se conoce acerca de títulos positivos de anticuerpos anticitrulina y alta actividad de la enfermedad al inicio de la terapia (9, 11,12), sin embargo, no hay más datos en la literatura mundial, que permitan determinar el perfil más adecuado durante la práctica clínica diaria frente al ingreso de un paciente a terapia biológica con abatacept en pacientes que suponen un desafío para el clínico por la alta complejidad de la patología autoinmune.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

PREGUNTA PRIMARIA

¿Qué factores están asociados a respuesta a la terapia biológica con abatacept subcutáneo en los pacientes con artritis reumatoide del adulto?

PREGUNTA SECUNDARIA

¿Hay diferencias en los factores sociodemográficos, marcadores biológicos y/o clínicos en personas con artritis reumatoide del adulto que responden favorablemente al ser tratados con abatacept subcutáneo respecto a los no respondedores?

JUSTIFICACION

La artritis reumatoide del adulto es una enfermedad frecuente en nuestro medio, siendo una patología altamente discapacitante, con implicaciones individuales, sociales y económicas significativas; tiene un alto impacto en costos y supone un desafío para el clínico y para el sistema de salud. El objetivo principal del tratamiento de enfermedades crónicas e incurables es ofrecer al paciente las opciones terapéuticas más acertadas y mejorar su calidad de vida a través del establecimiento de un tratamiento oportuno y eficaz, evitando así sus secuelas, el aumento de morbilidad e incremento de los costos en salud, dado que esta patología afecta principalmente a personas en edad productiva.

De acuerdo a los protocolos propuestos por el colegio americano de reumatología (ACR) y la liga europea contra el reumatismo (EULAR) para el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide, aquellos que no responden a la terapia estándar, con fármacos modificadores de la enfermedad convencionales (cFARMEs) tales como el metotrexate (MTX), leflunomida (LEF), sulfasalazina (SSZ); deben ser escalonados a terapia con modificadores de la enfermedad biológicos (bFARME) (5, 7, 13, 14, 15), dentro de los cuales, se cuenta con una proteína de fusión, que actúa como modulador de la co-estimulación de linfocitos T.(5). Sin embargo, en la actualidad hay pocos estudios que muestren el perfil más adecuado del paciente con artritis reumatoide del adulto para ingresar a terapia biológica con abatacept frente a otros biológicos, una vez ha fallado la terapia con modificadores de la enfermedad convencionales (cFARMEs) y haya persistencia de actividad de la enfermedad medida a través de índices de actividad como la herramienta DAS 28. (11, 12)

MARCO TEORICO

La artritis reumatoide es una enfermedad sistémica, caracterizada por inflamación crónica, respuesta inmune, humoral y celular anormal e hiperplasia sinovial (13), afectando articulaciones diartrodiales, que además, puede ocasionar afectación de otros órganos. La enfermedad es mucho más frecuente en mujeres y su prevalencia puede variar dependiendo cada población (oscilando entre 0.3 al 1.2%) (8), con una prevalencia en la población latinoamericana cercana al 0,5% (1).

La artritis reumatoide cursa con un deterioro paulatino, inflamatorio a nivel articular e incluso afectación extra-articular que induce deformidad, incapacidad funcional y disminución de la calidad y expectativa de vida (2), adicionalmente genera aumento de costos en salud secundario a su manejo y pronóstico incierto, el cual depende de distintos factores tanto biológico, sociales y/o ambientales.

Su curso es de carácter progresivo e induce lesiones estructurales en las articulaciones, erosividad y deformidad establecida, lo cual está asociado a diferentes grados de incapacidad funcional. Los pacientes con artritis reumatoide tienen un índice de mortalidad que duplica el de la población sana (16), lo que supone un acortamiento de la esperanza de vida entre 5 y 10 años. Además, de tener un impacto sobre la vida laboral, la cual se estima transcurridos 10 años después del diagnóstico, abandono de vida laboral en un 26 – 60% (3). Por lo cual, frente a un paciente con artritis reumatoide, es importante, instaurar una terapia temprana para evitar la progresión del daño articular y por consecuente, reducir el impacto en calidad de vida y costes de atención.

ARTRITIS REUMATOIDE Y SU PATOGENESIS

La artritis reumatoide se caracteriza por la inflamación crónica, simétrica de predominio pequeñas y medianas articulaciones, generando un daño progresivo de la articulación con discapacidad secundaria (4,17).

Siendo la artropatía autoinmune más común, no existe aún causa clara o determinante en su desarrollo, sin embargo, se conocen múltiples factores que pueden contribuir a su manifestación clínica.

Dentro de la patogénesis de la enfermedad, se reconoce un predisponente genético, con la participación de células efectoras y citoquinas pro-inflamatorias (18). Dentro los factores genéticos, se conoce la asociada al complejo mayor de histocompatibilidad (CMH clase II), en relación con la presencia del alelo HLA-DRB1*04 (1); alelos que contienen un grupo de aminoácidos común (QKRAA) en la región HLA-DRB1, denominado el epítotope compartido, en particular pueden conferir susceptibilidad (18); genes de inmunoglobulinas, genes del receptor de células T, entre otros, pueden contribuir en su desarrollo. También hay factores no genéticos vinculados con la aparición de artritis reumatoide, como los factores ambientales, por ejemplo, agentes infecciosos, dentro de los cuales se han descrito, por ejemplo (virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, especies de *Proteus* y *Escherichia coli*) y/o sus productos (por ej., proteínas de choque térmico) (18). Se postula que estos pueden inducir mimetismo molecular, y desencadenar una respuesta inmune anormal. Durante procesos de infección activa en el organismo, hay formación de complejos inmunes, los cuales se creen pueden desencadenar la inducción de factor reumatoide, un autoanticuerpo de alta afinidad contra la porción Fc de la inmunoglobulina (18).

También existen otros factores, tales como los exposicionales, entre ellos el cigarrillo, el cual se asocia a mayor riesgo de artritis reumatoide seropositiva (factor reumatoide y anticuerpos anticitrulina), respecto a la población no fumadora (19). Y otros como los hormonales, epigenéticos, culturales, etc., los cuales continúan siendo estudiados.

DIAGNÓSTICO

Frente a un paciente con sospecha de artritis reumatoide, debemos recordar que los pacientes que la padecen suelen tener edades comprendidas entre los 30 y 50 años, siendo la enfermedad más frecuente en mujeres que hombres, con una incidencia de 4-5 veces mayor antes de los 50 años de edad (20). Los pacientes cursan como se mencionó previamente con inflamación a nivel de las

medianas y pequeñas articulaciones que se caracterizan por ser diartrodiales, acompañado de marcadores séricos de inflamación sistémica tales como la elevación de la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C Reactiva (PCR). Adicionalmente en aproximadamente un 75 – 80% de los casos, muestran seropositividad para anticuerpos (factor reumatoide y anticuerpos anticitrulina).

Dentro del estudio de esta patología, se han propuesto unos criterios que permiten diagnosticar la enfermedad, los cuales se mencionan a continuación:

- Criterios diagnósticos del ACR 1987 (21)

| CRITERIO | DEFINICION |
|---------------------------------------|--|
| Rigidez matinal | Rigidez matutina articular o peri-articular, con una duración de al menos 1 hora. |
| Artritis de 3 o más áreas articulares | Al menos 3 áreas articulares inflamadas observadas por un médico. Son 14 posibles áreas (metacarpo-falángicas, inter-falángicas proximales, muñecas, codos, rodillas, metatarso-falángicas o tobillos) |
| Artritis de pequeñas articulaciones | Al menos 1 área inflamada (metacarpo-falángicas, inter-falángicas proximales, muñecas). |
| Artritis simétrica | Participación simultánea de las mismas áreas articulares definidas en el 2do ítem, de forma bilateral. |
| Nódulos reumatoides | Nódulos subcutáneos, sobre prominencias óseas o superficies de extensión, regiones yuxta-articular, observadas por un médico. |
| Factor reumatoide positivo | Demostración de cantidades anormales de factor reumatoide en suero |
| Cambios radiográficos | Cambios típicos en radiografía de manos y muñeca posteroanterior, que incluya erosiones o decalcificación ósea yuxta-articular |

* Para el diagnóstico debe cumplir al menos 4 de los 7, los cuales deben haber estado presentes durante al menos 6 semanas. (21)

- **Criterios diagnósticos del ACR/EULAR 2010 (22)**

Los nuevos criterios son aplicables a pacientes con:

- Sinovitis de al menos una articulación, evidenciada a la clínica, la cual no sea explicada por otra enfermedad.
- Puntuación de 6 en los siguientes ítems:

| | |
|--|---|
| <i>Afectación articular</i> | |
| 1 articulación grande afectada | 0 |
| 2-10 articulaciones grandes afectadas | 1 |
| 1-3 articulaciones pequeñas afectadas | 2 |
| 4-10 articulaciones pequeñas afectadas | 3 |
| > 10 articulaciones pequeñas afectadas | 5 |
| <i>Serología</i> | |
| FR y ACPA negativos | 0 |
| FR y/o ACPA positivos bajos (< 3 VN) | 2 |
| FR y/o ACPA positivos alto (> 3 VN) | 3 |
| <i>Reactantes de fase aguda</i> | |
| VSG y PCR normales | 0 |
| VSG y/o PCR elevadas | 1 |
| <i>Duración</i> | |
| <6 semanas | 0 |
| ≥6 semanas | 1 |

*FR: Factor reumatoide, ACPA: Anticuerpos anticitrulina, VSG: velocidad de sedimentación, PCR Proteína C Reactiva. **Nota:** Información tomada de Gómez A. Nuevos criterios de clasificación de artritis reumatoide. Reumatol Clin. 2010;6(SUPPL. 3):33–7.

Respecto a los nuevos criterios de clasificación del 2010, son aplicables a pacientes con artritis indiferenciada, no justificada por otras causas (22). Por lo cual, para efectos del proyecto de investigación, se toman en cuenta los criterios de clasificación del ACR de 1987, criterios unificados, los cuales permiten evaluar cambios crónicos explicados por artritis reumatoide establecida (> 2 años de evolución), tales como cambios a nivel imagenológico (erosiones), manifestaciones extraarticulares (nódulos reumatoides), simetría

de cambios a nivel inflamatorio y rigidez matinal propia de la artritis reumatoide establecida (21).

Pacientes con artritis reumatoide temprana, no se incluyen en el estudio, dada la baja probabilidad de tener instaurado un tratamiento biológico como lo es la terapia con abatacept a dos años del diagnóstico, teniendo en cuenta, las recomendaciones de la guía en el tiempo de espera para inicio de fármacos modificadores de la enfermedad de tipo biológico.

ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD

Una vez, como clínicos nos enfrentamos a un paciente con diagnóstico de artritis reumatoide, debemos tener en cuenta la actividad de la enfermedad, que nos permite evaluar cambios en la terapéutica.

El termino actividad de la enfermedad, hace referencia a aquellas alteraciones celulares e inmuno/humorales que perpetúan la destrucción o daño de un órgano o tejido, por lo cual se pretende reducir esa actividad anormal (4, 27, 18).

Dentro de las herramientas que nos permiten la evaluación objetiva de la actividad de la enfermedad en artritis reumatoide, contamos con el DAS 28 (Puntuación de actividad de la enfermedad en 28 articulaciones), el cual es un índice que permite a través de una fórmula matemática determinar la actividad de la enfermedad; contempla dentro de los ítems necesarios a incluir: artritis activa en las 28 articulaciones que pueden tener compromiso secundario a AR (metacarpofalángicas, interfalángicas proximales, muñecas, codos, rodillas, hombros), niveles séricos de VSG (mm/hr) o PCR (mg/L) y puntuación subjetiva de percepción de salud o actividad de la enfermedad de manera global (escala visual análoga hasta 100 mm, donde 0 no existe afectación o limitación por la enfermedad y 100, el paciente se siente muy mal con su enfermedad y está completamente limitado por la misma) (23).

El DAS28 proporciona un número en una escala de 0 a 10 que indica la actividad actual de la enfermedad (artritis reumatoide) (23), siendo:

- Remisión: $\text{DAS28} \leq 2,6$
- Actividad de la enfermedad bajo: $2,6 < \text{DAS28} \leq 3,2$

- Moderada Actividad de la Enfermedad: $3,2 < \text{DAS28} \leq 5,1$
- Alta actividad de la enfermedad: $\text{DAS28} > 5,1$

También se cuenta con herramientas, que permiten hacer una evaluación rápida en la práctica clínica de calidad de vida e impacto de la enfermedad, sin contar con datos de laboratorio ni conteo articular, uno de ellos es el Rapid 3. (24).

Se trata de un índice compuesto, desarrollado para evaluar pacientes con artritis reumatoide, que incluye la valoración por parte del paciente de su función física, dolor y estado general. Se compone de 3 ítems: función física, dolor y percepción de su estado general. La evaluación de la función física está compuesta por 10 preguntas sencillas acerca de las actividades de la vida diaria, evaluando de 0 a 3 según el grado de dificultad para realizar dichas actividades (ninguna dificultad, algún grado leve de dificultad o mucha dificultad).

La valoración del dolor y estado general, se realiza en una escala análoga visual que va de cero a diez. El resultado está en un rango de 0 a 30. Esta herramienta tiene correlación con actividad de la enfermedad (24).

TRATAMIENTO DE ARTRITIS REUMATOIDE

Dentro del tratamiento del cual se dispone, existen los fármacos modificadores de la enfermedad (FARME o DMARD), convencionales y biológicos, con los cuales se busca remitir o controlar la enfermedad. Estos fármacos se caracterizan por su capacidad de interferir en el proceso de persistencia de activación de la enfermedad con el fin de reducir o revertir los signos y síntomas propios de la enfermedad, la discapacidad, deterioro de calidad de vida, y la progresión del daño articular. (4,6). Con el advenimiento de la terapia biológica para el tratamiento de la artritis reumatoide, se cuenta mayores herramientas terapéuticas para el control de los signos y síntomas, menor deterioro clínico y radiológico, mejorando así la calidad de vida de los pacientes.

De acuerdo a las recomendaciones contempladas en las guías EULAR del 2013, el objetivo terapéutico principal es alcanzar la remisión o la baja actividad de la enfermedad en cada paciente (5).

Igualmente se contempla los siguientes ítems:

- El tratamiento con FARMES debe iniciarse tan pronto se realice el diagnóstico de AR
- La monitorización debe ser frecuente (1-3 meses) en enfermedad activa – procurando alcanzar el objetivo principal a los 6 meses.
- En pacientes con respuesta inadecuada a MTX y/o otro cFARMES, con o sin glucocorticoides, se debe considerar el inicio de bFARME (biológico) + MTX

Una vez ha fallado la terapia convencional o existen eventos adversos asociados a los medicamentos, se debe avanzar a terapia con FARMES biológicos (5).

Durante la práctica clínica, existen ciertos criterios sociodemográficos, clínicos y paraclínicos dependiendo del perfil del paciente, para iniciar el biológico más adecuado.

FACTORES ASOCIADOS A RESPUESTA DE LOS MEDICAMENTOS BIOLOGICOS EN ARTRITIS REUMATOIDE

Durante la práctica clínica diaria, al enfrentar un paciente con persistencia de la enfermedad (moderada y alta actividad de la enfermedad) medida objetivamente ($DAS\ 28 \geq 3.2$) a pesar del tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad convencionales (metotrexate, leflunomida, sulfasalazina) asociado a glucocorticoides (5), se debe replantear la terapia farmacológica, si no se ha alcanzado el objetivo principal de acuerdo a las recomendaciones de la guía del EULAR del 2013.

Dentro de los medicamentos que han demostrado su eficacia en la terapia de pacientes con artritis reumatoide del adulto, contamos con diferentes dianas terapéuticas. Los pacientes pueden recibir tratamiento ya sea con medicamentos inhibidores del factor de necrosis tumoral, conocidos como anti-TNF (etanercept (ETN), infliximab (IFX), adalimumab (ADA), certolizumab pegol

(CZP) o golimumab), fármaco anti-receptor de IL-6 (tocilizumab (TCZ), anticuerpos antiCD20 (rituximab (RTX) o un modificador de la co-estimulación de Linfocitos T (abatacept- CTLA4 Ig (ABA)) (5,15).

En la toma de decisión de cuál es el biológico más adecuado de acuerdo al perfil del paciente, existen ciertas características clínicas y paraclínicas que sirven de herramienta para guiar la decisión terapéutica. Existen diferentes sub-fenotipos de AR con diferencias genéticas, por ejemplo, artritis reumatoide seropositiva o seronegativa, AR con presencia de erosiones tempranas, u otras (15). Así, la artritis puede estar mediado preferentemente por una citoquina específica, por tanto, algunas enfermedades son muy dependientes de TNF, mientras otros no lo son. Un tipo de célula inmune también puede ser más importante en algunos pacientes que en otros (es decir, las células T o B, Th1 o Th17, etc.) (15, 14). Estos parámetros pueden influir en la respuesta terapéutica, herramientas las cuales pueden utilizarse en la práctica diaria para predecir la respuesta a los fármacos biológicos entendiendo las diferencias y variabilidad entre cada paciente y la importancia de una medicina más personalizada. Sin embargo, respecto a la terapia con abatacept, existen poco estudios de aquellos predictores de respuesta, frente a los demás biológicos con uso aprobado para artritis reumatoide.

De manera global, los predictores de respuesta documentados en la literatura para el tratamiento de artritis reumatoide con los diferentes biológicos disponibles son:

Inhibidor de factor de necrosis tumoral α (Anti TNF) (2, 4, 13, 14, 15)

- Seronegativos para FR y anti-CCP
- Seropositividad, en títulos bajos
- No erosividad
- Sexo masculino
- Pacientes jóvenes
- No fumadores
- DAS 28 – HAQ bajo, al inicio del antiTNF (14)
- Mayor concentración de hemoglobina sérica (14)
- Niveles altos del isotipo IgA de FR

De manera específica cada antiTNF tiene una indicación dependiendo los factores predictores de respuesta, como se muestra a continuación:

ETANERCEPT - ETN

- Riesgo de desarrollo de tuberculosis
- Riesgo de inmunogenicidad
- Previo uso de otro anti-TNF
- Pacientes con espondilitis anquilosante o artritis psoriasica concomitante

CERTOLIZUMAB PEGOL

- Pacientes con bajo riesgo de infección

ADALIMUMAB

- Pacientes con enfermedad cardiovascular
- Pacientes con uveítis concomitante, espondilitis anquilosante y/o artritis psoriasica

INFLIXIMAB - IFX

- IMC (índice de masa corporal): a mayor índice de masa corporal, menor respuesta a la terapia. Es decir, pacientes no obesos, responden mejor a infliximab
- Pacientes con patologías concomitantes como: uveítis, espondilitis anquilosante y/o artritis psoriasica.
- Agregados linfocitos sinoviales en histología

GOLIMUMAB

- Pacientes con patologías concomitantes como: espondilitis anquilosante y/o artritis psoriasica

Anti IL-6 (TOCILIZUMAB - TZC) (5, 10, 25).

Respecto al tratamiento con Anti IL-6 (TCZ), están descritos como predictores de buena respuesta:

- Pacientes no jóvenes
- Pacientes que requieren monoterapia por intolerancia a cFARMEs y/o eventos adversos asociados a su uso
- Anemia por enfermedad crónica (anemia como manifestación extra-articular de la artritis reumatoide)
- Respuesta inflamatoria severa (VSG; PCR elevada, trombocitosis)
- Osteoporosis

Anti CD20 (RITUXIMAB – RTX) (2, 7, 13)

Respecto al tratamiento con anti-CD20 (RTX) están descritos como predictores de buena respuesta:

- Sexo masculino
- Títulos elevados de FR y anti-CCP
- Número bajo de biológicos previos
- Seropositividad para anticuerpos antinucleares (ANA)
- Poli-autoinmunidad: Enfermedad concomitante con síndrome de sjögren o lupus eritematosos sistémico
- Vasculitis reumatoide como manifestación extra-articular

ABATACEPT

La célula T juega un papel fundamental en la patogenia de la artritis reumatoide. La activación de la célula T requiere de 2 señales fundamentales por parte de la célula presentadora de antígeno. La primera corresponde al antígeno presentado en la estructura del sistema mayor de histocompatibilidad, reconocido por el receptor de la célula T y la segunda señal la otorgan las moléculas co-estimuladoras (CD80/CD86), puntos clave de unión a CD28 en la célula T, desencadenando la proliferación de la célula T y secundario la producción de citoquinas.

El CTLA-4, es un receptor de proteína asociado al linfocito T, expresado en la superficie de la célula T activada, que tiene como objetivo competir con CD28 en la unión a CD80/CD86, y consecuente a ello, se va a suprimir la activación de la célula T. (26)

Abatacept es una proteína de fusión compuesta por una inmunoglobulina fusionada al dominio extracelular del antígeno citotóxico de linfocitos T CTLA-4, este fármaco bloquea la unión del receptor de células T al antígeno en la célula presentadora, impidiendo que se envíe la señal co-estimuladora a las células T, generada por la unión de la proteína CD28 de las células T a la proteína B7 de la célula presentadora de antígeno. Abatacept posee un sitio de alta afinidad al B7 de la presentadora de antígeno, evitando la señal co-estimuladora al linfocito T para su activación completa. Se liga a la célula presentadora de antígeno, modulando la interacción de CD28 en la célula T; como se muestra en la figura 1. (27) Regula a través de este mecanismo la señal estimuladora CD28/CD80:86, intermediando así la activación de células T, sobre una señal implicada en la respuesta inmune de células T y B, las cuales están implicadas en el desarrollo de la enfermedad.

Abatacept, al igual que los otros medicamentos biológicos aprobados para el tratamiento de la artritis, tiene la capacidad de regular diversos tipos de células que participan en la mediación de la inflamación sinovial y el daño articular.

Figura 1. Mecanismo de acción de abatacept.

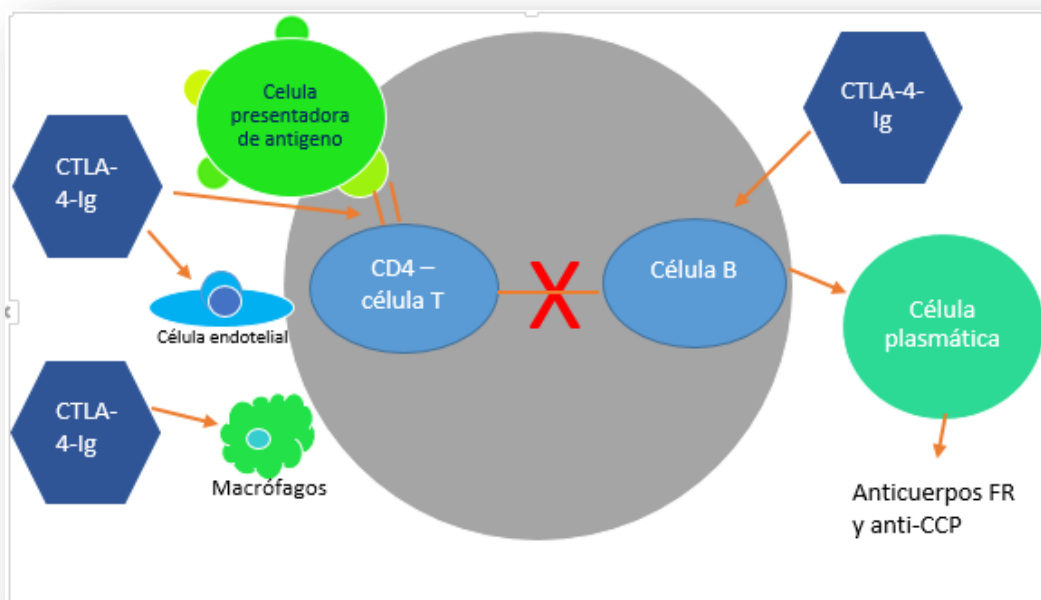


Imagen adaptada (27). Wells AF, et al. A critical evaluation of the role of subcutaneous abatacept in the treatment of rheumatoid arthritis: patient considerations. 2014;8:41–55.

Respecto a los predictores de respuesta para este biológico, existen diferentes estudios, entre ellos una revisión sistemática de la literatura del año 2013, que habla acerca de tres estudios realizados en pacientes con AR, donde se muestra como factores de respuesta favorable: títulos altos de anticuerpos anticitrulina, DAS 28 con alta actividad de la enfermedad al iniciar el tratamiento y bajos niveles de células circulantes CD28-T (11), corroborados por otros estudios de revisión de la literatura, que evidencian al igual marcadores de respuesta, la alta actividad de la enfermedad y seropositividad de anti-CCP (9, 10, 12). Por tanto, contamos en la práctica con el conocimiento de la alta actividad de la enfermedad y seropositividad para los anticuerpos (anticuerpos anticitrulina), sin otros predictores de respuesta, que podrían ser útiles en la toma de decisión, ya que en la práctica diaria nos enfrentamos a pacientes que muestran importante mejoría, disminución del puntaje DAS 28, mientras que en otros se debe replantear la terapia por no mostrar mejoría tanto clínica como biológica. Consideramos importante reconocer en nuestra población cuales son aquellas características clínicas y paraclínicas que predigan una adecuada respuesta, teniendo en cuenta el objetivo principal, el cual es obtener remisión o baja actividad de la enfermedad, evitando progresión de daño articular y por ende, sus secuelas, complicaciones y compromiso de la calidad de vida secundario.

HIPOTESIS

Existen factores clínicos y marcadores biológicos asociados a respuesta para el tratamiento con abatacept en paciente con artritis reumatoide del adulto

H₀ = Las características clínicas y/o marcadores biológicos son iguales entre los pacientes con artritis reumatoide, que responden y aquellos que no responden a la terapia biológica con abatacept.

H_a = Las características clínicas y/o marcadores biológicos difiere entre los pacientes con artritis reumatoide, que responden y aquellos que no responden a la terapia biológica con abatacept.

PROPÓSITO

- Identificar aquellos factores relacionados con respuesta adecuada frente a la terapia biológica con abatacept en los pacientes diagnosticados con artritis reumatoide del adulto (según criterios del ACR de 1987), aportando al conocimiento frente a un tema poco conocido en la actualidad.
- Describir una población con enfermedad autoinmune (artritis reumatoide) en la ciudad de Bogotá (Colombia), que asiste a consulta externa de reumatología, respecto a sus características demográficas, clínicas, paraclínicas e imagenológicas y presentar aquellos factores o características asociadas con la respuesta clínica y biológica a la terapia biológica con abatacept.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Identificar factores asociados con la respuesta a la terapia con abatacept subcutáneo en las personas con diagnóstico de artritis reumatoide establecida del adulto.
- Identificar y describir los marcadores clínicos y paraclínicos que deberían tenerse en cuenta durante la práctica clínica diaria previo a escoger como terapia el uso del biológico: abatacept en pacientes con artritis reumatoide del adulto.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analizar si existe asociación con niveles elevados de VSG/PCR con la respuesta a terapia biológica (abatacept) en pacientes con artritis reumatoide del adulto
- Estimar la asociación entre seropositividad y/o títulos elevados de anticuerpos (RA TEST/ ANTI CCP) con respuesta de pacientes con artritis reumatoide a la terapia con abatacept
- Estimar asociación entre fenotipo erosivo con respuesta a terapia biológica con abatacept en pacientes con artritis reumatoide del adulto
- Identificar la asociación de las manifestaciones extra-articulares de la artritis reumatoide en la respuesta a terapia biológica con abatacept
- Aportar al conocimiento científico frente a un tema poco conocido respecto a perfil adecuado del paciente candidato a inicio de abatacept.

METODOLOGIA

- DISEÑO

• Estudio analítico de tipo corte transversal

- 94 pacientes con diagnóstico de AR (criterios de ACR), se caracterizaron a partir de abril de 2014 hasta junio de 2015.
- Los pacientes se estratificaron de acuerdo a sus antecedentes de tratamiento (primer biológico - naive, cambio de administración IV a SC 125 mg semanal - Switch y un tercer grupo de pacientes con respuesta inadecuada a algún inhibidor de TNF- antiTNF)
- Se determina como variable principal cambios en el DAS 28 medido con niveles de PCR (mg/L) desde el inicio de la terapia biológica con abatacept subcutáneo hasta los 6 meses. Se obtienen 67 pacientes para incluir en el análisis estadístico, los cuales cuentan con medición de DAS 28 en los dos tiempos.
- Se recolectaron datos acerca de la tolerancia al tratamiento, los eventos adversos, su gravedad y necesidad de suspensión del medicamento biológico, así como persistencia de actividad de la enfermedad y necesidad de cambio de medicamento biológico.
- Este trabajo se realizó mes a mes, en cada visita al centro de reumatología o control con enfermería.

• Modelo matemático: Análisis univariado – análisis bivariado

Modelo multivariado de regresión logística

El análisis estadístico se realizó a través de la herramienta estadística: IBM SPSS Statistics 23 Licencia UR.

POBLACION

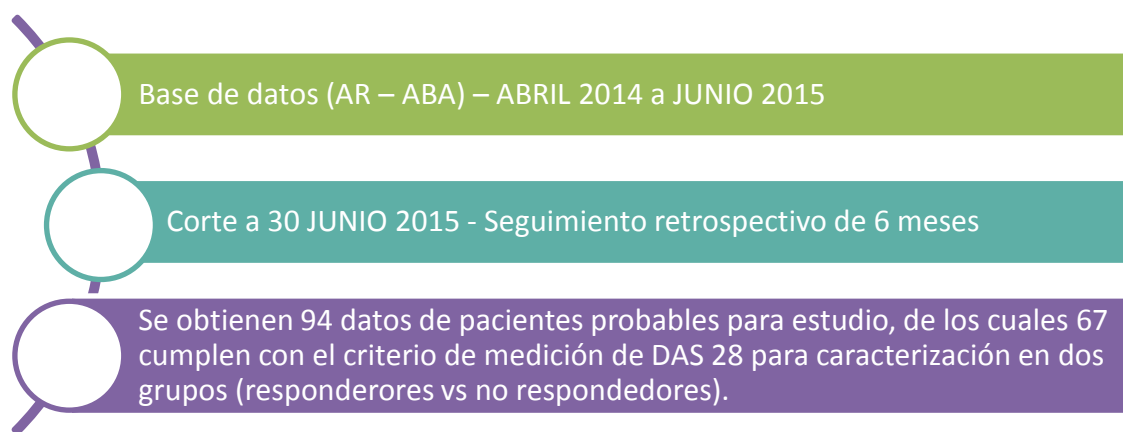
Descripción de la población:

- Pacientes que asistieron a la consulta por servicio de reumatología en la ciudad de Bogotá, con diagnóstico de AR del adulto (según los criterios del Colegio Americano de reumatología - ACR del año 1987) en el periodo comprendido entre abril del 2014 a junio del 2015.
- Pacientes que ingresaron a terapia biológica con abatacept (naive – falla a anti-TNF u otros biológicos).
- Pacientes que completaron un seguimiento mínimo de 6 meses desde el inicio de biológico.
- Se tomaron los datos de pacientes que asistieron a la consulta especializada de reumatología en un centro de atención (FUNINDERMA) de la ciudad de Bogotá. Son pacientes que tienen acceso al sistema de salud a través de régimen contributivo o subsidiado, entre los estratos 1 a 6, población rural y urbana.

MUESTRA

- Diseño Muestral:

Pacientes que asisten a la consulta por servicio de reumatología en la ciudad de Bogotá, con diagnóstico de AR del adulto. Se cuenta con una base de datos a junio de 2015 de 140 pacientes en manejo con biológico subcutáneo abatacept, de los cuales se descartaron aquellos que no cumplen los criterios pertinentes para este estudio.



Se incluyeron en este estudio, los pacientes con diagnóstico de AR del adulto, que asistieron a la consulta externa de reumatología en un centro de atención en salud de la ciudad de Bogotá, FUNINDERMA.

Se cuenta con una base de datos elaborada en EXCEL, en la cual están incluidos pacientes en terapia biológica con Abatacept (IV –SC), la cual se empezó a elaborar y alimentar desde el mes de abril del 2014. Se incluyeron pacientes que completaron mínimo 6 meses de seguimiento, el cual se realizó mes a mes. Al 30 de junio de 2015, se cuenta con 94 pacientes que cumplieron los criterios contemplados para el proyecto de investigación, de los cuales 67 se incluyeron en el modelo de regresión logística por contar con medición de DAS 28 al inicio del estudio y a los 6 meses de tratamiento. Se hace la descripción inicial de nuestra muestra de 94 pacientes, divididos en tres grupos (los cuales se expondrán más adelante), exponiendo sus características sociodemográficas, clínicas y paraclínicas para distinguir las diferencias entre los mismos. Posteriormente, para la realización de análisis multivariado, se descartan aquellos pacientes sin medición del DAS 28.

CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION

- **INCLUSIÓN:**

- Artritis reumatoide del adulto (criterios ACR 1987)
- Tratamiento actual con abatacept (SC)
- Tratamiento con terapia biológica con abatacept al menos durante 6 meses.

- **EXCLUSIÓN**

- Pérdida de seguimiento > 3 meses, posterior al inicio de biológico
- Pacientes sin consentimiento informado o no aceptación en la participación del estudio
- Pacientes que pese al cumplimiento de criterios ACR, exista duda del diagnóstico de artritis reumatoide, de acuerdo a valoración por experto (Reumatólogo).
- Muertes

RECOLECCION DE INFORMACION

- **Instrumentos:**

- **Recolección de datos:**

Cada paciente que ingresó al análisis, fue valorado por un médico reumatólogo con previa revisión de la historia clínica y la base de datos (EXCEL) en la cual se determinó si cumplían con los criterios de inclusión.

Se tomaron los datos de la historia clínica (que contempla datos demográficos, clínicos y paraclínicos) y paralelamente se diligencia un formato (anexo*), ya previamente determinado por el Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (CREA) de la Universidad del Rosario, a través de entrevista al paciente con el fin de completar los datos faltantes de la historia clínica.

Adicionalmente se cuenta con un seguimiento mensual de los pacientes que se encuentran en tratamiento con terapia biológica con abatacept, se puede establecer si hay disminución de la actividad de la enfermedad medida objetivamente.

- **Formatos:**

Formato anexo del CREA.*

Los datos registrados en el formato fueron supervisados por dos revisores (cegados), con el cual se lleva a cabo un control de calidad de la veracidad y adecuado diligenciamiento de los datos registrados en cada formato.

Los datos recolectados en físico, se incluyeron en una base de datos electrónica (ACCESS), respetando la confidencialidad de los datos de cada paciente incluido en el estudio.

Se recogen concomitante de datos con fechas de aplicación del medicamento, razones para su suspensión, reacciones adversas asociadas a su aplicación y puntuación objetiva de la mejora de calidad de vida a través de la aplicación mensual de escala RAPID 3.

Instituciones participantes:

- Fundación para la investigación en dermatología (FUNINDERMA)

- Trabajo de Campo

- **Logística:**

Las entrevistas se realizaron en la fundación para la investigación en dermatología y reumatología (FUNINDERMA), durante la consulta de control especializada de reumatología. Se obtuvieron datos adicionales a través de jornadas de actualización de datos, buscando completar faltantes de la historia clínica y valoración del examen físico.

VARIABLES

- Variables sociodemográficas

| VARIABLE | NATURALEZA | CODIFICACION | DEFINICION OPERATIVA | NIVEL DE MEDICION |
|---------------------------------|------------------------|---|---|----------------------------|
| Edad | Cuantitativa Razón | | Edad en años al momento de inclusión | Años cumplidos |
| Genero | Cualitativa Nominal | 0 = Hombre 1 = Mujer | Característica genética determinada | |
| Estrato socioeconómico | Cualitativa Ordinal | 1 = 1 2 = 2 3 = 3 4 = 4 5 = 5 6 = 6 | Estrato socioeconómico al cual pertenece al momento de la inclusión | |
| Estrato socioeconómico 2 | Cualitativa Nominal | 0 = Bajo (1,2) 1 = Medio (3) 2 = Alto (4,5,6) | Recategorización de la variable anterior | |
| Escolaridad en años | Cuantitativa Razón | | Años académicos alcanzados | Años académicos alcanzados |
| Escolaridad en años 2 | Cualitativa Nominal | 0 = < 9 1 = ≥ 9 | Recategorización de la variable anterior | |

- Variables clínicas

| VARIABLE | NATURALEZA | CODIFICACION | DEFINICION OPERATIVA | NIVEL DE MEDICION |
|---|------------------------|---|--|--|
| Edad diagnostico AR | Cuantitativa Razón | | Edad al diagnóstico de la enfermedad | Años cumplidos al diagnostico |
| Duración de la enfermedad | Cuantitativa Razón | | Edad actual – edad diagnostico | Años de duración de la enfermedad |
| DAS 28 inicio | Cuantitativa Razón | | Actividad de la enfermedad evaluada por el clínico | |
| DAS 28 inicial 2 | Cualitativa Nominal | 0 = Remisión (DAS 28 ≤ 2.6) 1 = Baja actividad (DAS 28 > 2.6 a ≤ 3.2) 2 = Moderada actividad (DAS 28 > 3.2 a ≤ 5.1) 3 = Alta actividad (>5.1) | Recategorización de la variable anterior Remisión, baja, Moderada o Alta actividad de la enfermedad | Valoración del DAS 28(conteo de 28 articulaciones, VAS global y PCR (mg/L) |
| DAS 28 a los 6 meses | Cuantitativa Razón | | Actividad de la enfermedad evaluada por el clínico | |
| DAS 28 a los 6 meses 2 | Cualitativa Nominal | 0 = Remisión (DAS 28 ≤ 2.6) 1 = Baja actividad (DAS 28 > 2.6 a ≤ 3.2) 2 = Moderada actividad (DAS 28 > 3.2 a ≤ 5.1) 3 = Alta actividad (>5.1) | Recategorización de la variable anterior Remisión, baja, Moderada o Alta actividad de la enfermedad | |
| Erosividad | Cualitativa Nominal | 0 = NO 1 = SI | Evidencia de erosión ósea (cortical) en radiografía de manos y/o pies. | |
| Nódulos reumatoides | Cualitativa Nominal | 0 = NO 1 = SI | Evidenciada clínicamente | |
| Manifestaciones extraarticulares | Cualitativa Nominal | 0 = NO 1 = SI | Presencia de 1 o más manifestaciones extraarticulares de AR | |
| Poli-autoinmunidad | Cualitativa Nominal | 0 = NO 1 = SI | Enfermedad autoinmune concomitante, diferente de la artritis | |

* AR: artritis reumatoide. DAS 28: Puntuación de actividad de la enfermedad en 28 articulaciones. PCR: proteína C reactiva (medida en mg/dl: miligramos/decilitro). VAS: Escala visual análoga.

- Variables paraclínicas

| VARIABLE | NATURALEZA | CODIFICACION | DEFINICION OPERATIVA | NIVEL DE MEDICION |
|--|------------------------|---------------------------------|---|-------------------------------|
| Seropositividad FR | Cualitativa Nominal | 0 = Negativo 1 = Positivo | Títulos de anticuerpos | |
| Seropositividad ANTI CCP | Cualitativa Nominal | 0 = Negativo 1 = Positivo | | |
| Títulos de anticuerpos (FR) | Cuantitativa Razón | | | U/ml |
| Títulos de anticuerpos (ANTI CCP) | Cuantitativa Razón | | | UI/ml |
| Seropositividad para ANA | Cualitativa Nominal | 0 = Negativo 1 = Positivo | | |
| Títulos de anticuerpos (ANA) | Cuantitativa Razón | | | Dilución |
| PCR | Cualitativa Nominal | 0 = Negativo 1 = Positivo | Niveles de PCR positivos | |
| Niveles de PCR en sangre | Cuantitativa Razón | | | g/L |
| VSG | Cualitativa Nominal | 0 = Negativo 1 = Positivo | Niveles de VSG positivos | |
| Niveles de VSG | Cuantitativa Razón | | Valor más alto documentado en HC | mm/hr |
| Niveles de Hb | Cuantitativa Razón | | Niveles de Hb más baja documentada en HC | g/dL |
| Niveles de Hb 2 | Cualitativa Nominal | 0 = normal 1 = anemia | Recategorización de variable anterior | |
| Conteo de plaquetas | Cuantitativa Razón | | Conteo plaquetario más alto documentado en HC | mm ³ |
| Conteo de plaquetas 2 | Cualitativa Nominal | 0 = normal 1 = trombocitosis | Recategorización de variable anterior | 1 = > 450.000 mm ³ |

FR: factor reumatoide (UI/ml unidad por mililitro). AntiCCP: anticuerpo cíclico citrulinado. ANA: anticuerpos antinucleares (reportados por diluciones). PCR: proteína C reactiva (reporte de mg/dl miligramos por decilitro). VSG: velocidad de sedimentación globular (reporte de mm/hr mililitro/hora). Hb: hemoglobina (g/dL: gramos/decilitro)

CALIDAD DEL DATO

SESGOS

- Selección: Se disminuye el sesgo a través de la revisión de las historias clínicas por tres revisores (cegados) en diferentes tiempos, para evaluar si los pacientes cumplen con los criterios de inclusión para el estudio, dentro de los cuales se contemplan los criterios del colegio americano de reumatología del año 1987 para el diagnóstico de AR. Se cuenta con un concepto de artritis reumatoide unificado, con descripción de criterios diagnósticos de artritis reumatoide establecidos en la literatura mundial, lo cual reduce la posibilidad de incurrir en un error de mala clasificación de los pacientes o mala inclusión.
- Información: Se realizó la revisión de historias clínicas desde primera visita a servicio de reumatología, la cual está supervisada por 2 investigadores para garantizar la calidad de información que fue incluida en base de datos electrónica. Los datos se corroboran al completar un formato adicional a través de una encuesta, que permiten mejorar la calidad de la información registrada previamente en las historias clínicas.
- Confusión: Se buscó disminuir los sesgos de confusión a través de la aplicación de un modelo de análisis multivariado.

PLAN DE ANALISIS

Inicialmente se realizó una descripción de las características sociodemográficas de los pacientes incluidos en el estudio, tales como la edad, género, estrato socioeconómico, estado civil, régimen de salud al cual pertenecen. Se hizo una descripción breve acerca de los datos, dependiendo la naturaleza de las variables, se muestran frecuencias, porcentajes para aquellas variables cualitativas; promedios, medianas, desviación estándar, rangos intercuartiles para aquellas variables cuantitativas.

Para el análisis univariado, las variables de naturaleza cualitativas se analizaron a través de frecuencias (porcentajes). Respecto a las variables cuantitativas, se lleva a cabo la prueba de normalidad (Shapiro-Wilk). Los datos que siguieron una distribución normal ($p > 0.05$), se reportaron en términos de media y desviación estándar. Datos no paramétricos ($p < 0.05$), se reportaron en términos de mediana y rango intercuartil.

Los análisis bivariados, se llevaron a cabo a través de prueba de chi cuadrado o prueba exacta de Fisher para las variables cualitativas. Las asociaciones de variables con valores esperados menores de 5 en tablas cruzadas fueron analizadas con la prueba exacta de Fisher, para valorar significancia estadística. La comparación de medias/medianas de las variables cuantitativas que siguen una distribución normal fueron analizados con T-Student y aquellas con distribución no normal se analizaron a través de la prueba Mann-Whitney.

Posteriormente, se realiza un modelo de regresión logística. Se incluyeron aquellas con valor de P estadísticamente significativas en el modelo de análisis bivariado.

Los análisis estadísticos se realizaron utilizando la herramienta estadística IBM SPSS Statistics 23 Licencia UR.

CONSIDERACIONES ETICAS

Todos los pacientes incluidos en el estudio, firmaron un consentimiento informado previo al uso de sus datos, en el cual se encuentra contemplado la participación de estudios por parte del CREA (centro de estudios de enfermedades autoinmunes) de la Universidad del Rosario. Este estudio se realizó en cumplimiento de la Resolución 8430 del año 1993 del Ministerio de Salud de la república de Colombia, respetando en los sujetos del estudio su autonomía, dignidad, confidencialidad, bienestar y protección de sus derechos. Durante la recolección de datos y captación de información de relevancia para este estudio se mantuvo el carácter voluntario de participación y confidencialidad de los datos de la historia clínica. Así mismo, se explicaron al paciente los objetivos de investigaciones llevadas a cabo por parte del CREA.

Este estudio está clasificado como investigación con riesgo mínimo, ya que se incluye el registro de datos a través de entrevista, descripción en la historia clínica del examen físico rutinario y obtención de datos en físico de análisis reportados en historia clínica de los paraclínicos de seguimiento concernientes a pacientes con patología autoinmune que asisten a una consulta del servicio de reumatología.

No existen conflictos de interés por parte de los investigadores, no hay patrocinios por parte de casas farmacéuticas ni intereses personales por las mismas.

RESULTADOS

- Estudio de tipo corte transversal (Muestra total de 94 pacientes)

Tabla n°1. Características sociodemográficas de 94 pacientes con artritis reumatoide en terapia biológica con abatacept subcutáneo

| VARIABLES | TOTAL (n=94) | NAIVE (n = 39) | SWITCH (n= 22) | iTNF (n=33) |
|---------------------|-----------------|-------------------|-------------------|----------------|
| Edad (años) | | | | |
| Media (DS) | 55,2 ± 12,38 | 54,72 ± 12,8 | 59,14 ± 8,72 | 53,15 ± 13,56 |
| Género | | | | |
| Mujeres | 81/94 (86,2%) | 34/39 (87,2%) | 19/22 (86,4%) | 28/33 (84,8%) |
| Hombres | 13/94 (13,8%) | 5/39 (12,8%) | 3/22 (13,6%) | 5/33 (15,2%) |
| Escolaridad | | | | |
| Alta | 59/94 (62,8%) | 24/39 (61,5%) | 13/22 (59,1%) | 22/33 (66,7%) |
| Baja | 16/94 (17%) | 5/39 (12,8%) | 4/22 (18,2%) | 7/33 (21,2%) |
| ND | 19/94 (20,2%) | 10/39 (25,6%) | 5/22 (22,7%) | 4/33 (12,12%) |
| Estrato social | | | | |
| Alto | 21/94 (22,3%) | 6/39 (15,4%) | 8/22 (36,4%) | 7/33 (21,2%) |
| Medio | 10/94 (10,6%) | 5/39 (12,8%) | 1/22 (4,5%) | 4/33 (12,1%) |
| Bajo | 16/94 (17%) | 8/39 (20,5%) | 2/22 (9,1%) | 6/33 (18,2%) |
| ND | 47/94 (50%) | 20/39 (51,3%) | 11/22 (50%) | 16/33 (48,5%) |
| Edad al diagnóstico | | | | |
| Media (DS) | 43, 7 ± 13,5 | 43,68 ± 13,52 | 48,5 ± 13,07 | 41,26 ± 13,5 |

* Naive: Pacientes sin antecedente de uso de otros biológicos. Switch: cambio de abatacept intravenoso a subcutáneo. ITNF: pacientes con uso previo de inhibidores de factor de necrosis tumoral. ND: Sin dato. DS: desviación estándar (±)

De acuerdo a los datos incluidos en la base de Excel, hay un total de 94 pacientes que iniciaron terapia biológica con abatacept subcutáneo. Para discriminar de manera más clara las características de los pacientes, estos se subdividen en tres grupos los cuales son: pacientes sin uso previo de otro biológico (naive), pacientes que vienen con previo manejo de abatacept de administración intravenosa y fueron cambiados a vía subcutánea (Switch) y un tercer grupo que tiene antecedente previo de uso de anti-TNF (anti-TNF).

Podemos observar en la tabla n°1 que en el total de pacientes, así como en la discriminación por grupos, la mayoría de pacientes son mujeres, con una edad promedio de $55,2 \pm 12,4$ años para el total de la muestra.

En los tres subgrupos, es evidente, el predominio de pacientes con alta escolaridad, con un porcentaje de 62,8% en el total de la muestra, frente al 17% que tiene baja escolaridad. Hay un número de pacientes (19) en quien se desconoce su nivel de escolaridad, correspondiente al 20%.

Respecto al estrato social, hay un común denominador en los tres grupos de análisis, y es, el desconocimiento de estrato social en aproximadamente el 50% de los pacientes. Por lo cual este dato se excluye de los análisis posteriores.

Hay una última variable de análisis dentro de las características sociodemográficas; se trata de la edad de diagnóstico de la artritis reumatoide, en la cual se puede ver, es muy similar en los diferentes grupos, con una media de edad de diagnóstico del total de la muestra de 43,7 años con una DS de 13,5 años, lo cual concuerda con la edad promedio de diagnóstico de AR a nivel mundial (20).

De acuerdo a los resultados de la tabla n°2, los pacientes con mayor porcentaje de erosiones evidenciado por radiografía de manos /pies es el grupo número dos (Switch) con un porcentaje del 59%, la cual, es una característica de severidad de la enfermedad.

Respecto a las manifestaciones extra-articulares de la enfermedad (tales como: nódulos reumatoides, uveítis, epiescleritis, vasculitis, anemia, pulmón reumatoide o enfermedad cardiovascular), un tercio de la muestra cursa con alguna de dichas manifestaciones, siendo la más frecuente en todos los grupos, la presencia de nódulos subcutáneos reumatoides, predominantes en el grupo tres (aquellos con antecedente de uso de inhibidor del TNF) con un porcentaje del 18%, característica que habla de severidad de la enfermedad.

También se evalúa, la presencia concomitante de otra enfermedad autoinmune o la característica denominada, poliautoinmunidad. En nuestro grupo de pacientes, se encuentra más frecuente (78%), la presencia de hipotiroidismo autoinmune. Solo uno de los individuos del total de la muestra de estudio, tiene como diagnósticos tres o más enfermedades autoinmunes concomitantes (síndrome autoinmune múltiple).

Tabla n°2. Características clínicas de 94 pacientes con artritis reumatoide en terapia biológica con abatacept subcutáneo

| VARIABLE | TOTAL (n = 94) | NAIVE (n=39) | SWITCH (n=22) | iTNF (n=33) |
|---|---------------------------|-------------------------|--------------------------|------------------------|
| Erosividad | 33/94 (35%) | 12/39 (30,8%) | 13/22 (59,1%) | 8/33 (24,2%) |
| Manifestaciones extra-articulares (MEA) | 23/94 (24,5%) | 9/39 (13,1%) | 3/22 (13,6%) | 11/33 (33,3%) |
| • Nódulos reumatoides | 13/94 (13,8%) | 5/39 (12,8%) | 2/22 (9,1%) | 6/33 (18,2%) |
| • Uveítis | 2/94 (2,12%) | 1/39 (2,56%) | 0/22 (0%) | 1/33 (3%) |
| • Epiescleritis | 1/94 (1,06%) | 0/39 (0%) | 0/22 (0%) | 1/33 (3%) |
| • Vasculitis reumatoide | 1/94 (1,06%) | 0/39 (0%) | 1/22 (4,5%) | 0/33 (0%) |
| • Anemia | 3/94 (3,2%) | 2/39 (5,12%) | 0/22 (0%) | 1/33 (3%) |
| • Compromiso pulmonar | 2/94 (2,12%) | 1/39 (2,56%) | 0/22 (0%) | 1/33 (3%) |
| • Enfermedad coronaria | 1/94 (1,06%) | 0/39 (0%) | 0/22 (0%) | 1/33 (3%) |
| Poliautoinmunidad | 9/94 (9,6%) | 3/39 (7,7%) | 3/22 (13%) | 3/33 (9,1%) |
| • Hipotiroidismo autoinmune | 7/94 (7,45%) | 2/39 (5,1%) | 2/22 (9,1%) | 3/33 (9,1%) |
| • Síndrome de sjögren | 1/94 (1,06%) | 0/39 (0%) | 1/22 (4,5%) | 0/33 (0%) |
| • Síndrome antifosfolípido | 1/94 (1,06%) | 1/39 (2,5%) | 0/22 (0%) | 0/33 (0%) |
| Síndrome autoinmune múltiple (MAS) | 1/94 (1,06%) | 0/39 (0%) | 0/22 (0%) | 1/33 (3%) |

* Naive: Pacientes sin antecedente de uso de otros biológicos. Switch: cambio de abatacept intravenoso a subcutáneo. ITNF: pacientes con uso previo de inhibidores de factor de necrosis tumoral.

Tabla n°3. Características paraclínicas de 94 pacientes con artritis reumatoide en terapia biológica con abatacept subcutáneo

| VARIABLE | TOTAL (n= 94) | NAIVE (n=39) | SWITCH (n=22) | iTNF (n = 33) |
|----------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|
| FR – seropositividad | 82/94 (87,2%) | 33/39 (84,6%) | 21/22 (95,5%) | 28/33 (84,8%) |
| Títulos FR (UI/ml) | 169,5 (IQR 278) | 202 (IQR 259,8) | 211,9 (IQR 417,35) | 121 (IQR 243,7) |
| Anti-CCP – seropositividad | 46/94 (48,9%) | 19/39 (48,7%) | 12/22 (54,5%) | 15/33 (45,5%) |
| Títulos anti-CCP (UI/ml) | 246,2 (IQR 386,75) | 242,95 (IQR 378,6) | 158,2 (IQR 377,7) | 300 (IQR 388,7) |
| ANA - Seropositividad | 48/94 (51,1%) | 17/39 (43,6%) | 15/22 (68,2%) | 16/33 (48,5%) |
| Títulos – ANA | 1/160 (IQR 200) | 1/160 (IQR 200) | 1/320 (IQR 448) | 1/160 (IQR 240) |
| PCR - Positividad | 88/94 (93,6%) | 38/39 (97,43%) | 20/22 (90,9%) | 30/33 (90,9%) |
| Niveles (mg/L) de PCR | 24 (IQR 45,8) | 27,9 (IQR 76) | 18,1 (IQR 46) | 24,8 (IQR 26,5) |
| VSG - Positividad | 60/94 (63,8%) | 26/39 (66,7%) | 14/22 (63,6%) | 20/33 (60,6%) |
| Valores VSG (mm/hr) | 37 (IQR 30) | 37,5 (IQR 30) | 35 (IQR 35) | 38 (IQR 27) |

Naive: Pacientes sin antecedente de uso de otros biológicos. Switch: cambio de abatacept intravenoso a subcutáneo. ITNF: pacientes con uso previo de inhibidores de factor de necrosis tumoral. FR: factor reumatoide (UI/ml unidad por mililitro) por método de nefelometría. AntiCCP: anticuerpo cíclico citrulinado. ANA: anticuerpos antinucleares (reportados por diluciones). PCR: proteína C reactiva (reporte de mg/dl miligramos por decilitro). VSG: velocidad de sedimentación globular (reporte de mm/hr mililitro/hora). IQR: rango intercuartil.

Dentro de los resultados obtenidos, se muestra en la tabla n°3, que la mayoría de los pacientes cursa con factor reumatoide positivo en sangre, con una proporción en el total de la muestra del 87%.

Así mismo, se muestra que el factor reumatoide, se encuentran en títulos elevados, con una mediana de 169 UI/ml en el total de la muestra de estudio,

con títulos más elevados en el grupo número dos (Switch). Los títulos elevados, son indicativos de mayor presencia de auto-anticuerpo circulante, que determina mayor severidad clínica de la enfermedad.

Respecto a las características paraclínicas, aproximadamente la mitad de la muestra cursa con seropositividad para anticuerpos anticitrulina. Sin embargo, parte de los pacientes no cuentan con el dato de la seropositividad/seronegatividad del anticuerpo, que sesga la proporción real de esta variable analizada para el total de la muestra.

Se puede observar de los datos con los cuales se cuenta, que en nuestra muestra de población estudiada, hay títulos altos de anticuerpo (mediana de 240), es decir, una condición paraclínica que predispone a severidad de la manifestación clínica de la enfermedad.

La seropositividad para los anticuerpos antinucleares (ANA), es de aproximadamente la mitad de los sujetos de estudio, con un 51%.

Respecto a los marcadores de inflamación, la mayoría de los pacientes tiene elevación de la proteína C reactiva, con un porcentaje del 93,6% en el total de la muestra de estudio, con porcentajes similares (>90%) en los tres subgrupos. Respecto a la velocidad de sedimentación globular (VSG), más de la mitad de los pacientes (63,8%) tiene elevación de este marcador de inflamación sistémica.

Tabla n°4 Puntaje de DAS 28 al inicio de tratamiento y a 6 meses en 67 pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con abatacept subcutáneo

| VARIABLE | TOTAL (n= 67) | NAIVE (n=36) | SWITCH (n=8) | iTNF (n = 23) |
|----------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|
| DAS 28 inicio | | | | |
| Media (DS ±) | 4,78 ± 1,5 | 5,21 ± 1,06 | 3,75 ± 1,5 | 4,46 ± 1,8 |
| DAS 28 mes 6 | | | | |
| Media (DS ±) | 3,34 ± 1,46 | 3, 64 ± 1,48 | 2, 74 ± 1,3 | 3 ± 1,4 |

* Naive: Pacientes sin antecedente de uso de otros biológicos. Switch: cambio de abatacept intravenoso a subcutáneo. ITNF: pacientes con uso previo de inhibidores de factor de necrosis tumoral. ± Desviación estándar. DAS 28: índice de puntuación de actividad de la enfermedad en 28 articulaciones.

En la tabla n°4 se observan las medias con su desviación estándar de la medición del índice de actividad de la enfermedad (DAS 28), que muestra que en los diferentes grupos y en el total de la muestra. Al inicio de la terapia, la mayoría de los datos se ubican en el rango de moderada actividad de la enfermedad, que persiste a los 6 meses para el grupo naive, pero en descenso. Hay baja actividad de acuerdo a la media del DAS 28 en los subgrupos switch e iTNF. En el subgrupo naive, el DAS 28 inicial (5,21) pasa de alta actividad de la enfermedad a moderada actividad de la enfermedad (3,64), en el grupo switch, pasa de moderada actividad de la enfermedad (3,75) a baja actividad de la enfermedad con una media para DAS 28 de 2,74 y finalmente en el tercer grupo (iTNF) cambia de moderada actividad de la enfermedad (DAS 28 de 4,46) a baja actividad de la enfermedad (DAS 28 de 3,0).

Los cambios previamente descritos se pueden observar en el siguiente gráfico:

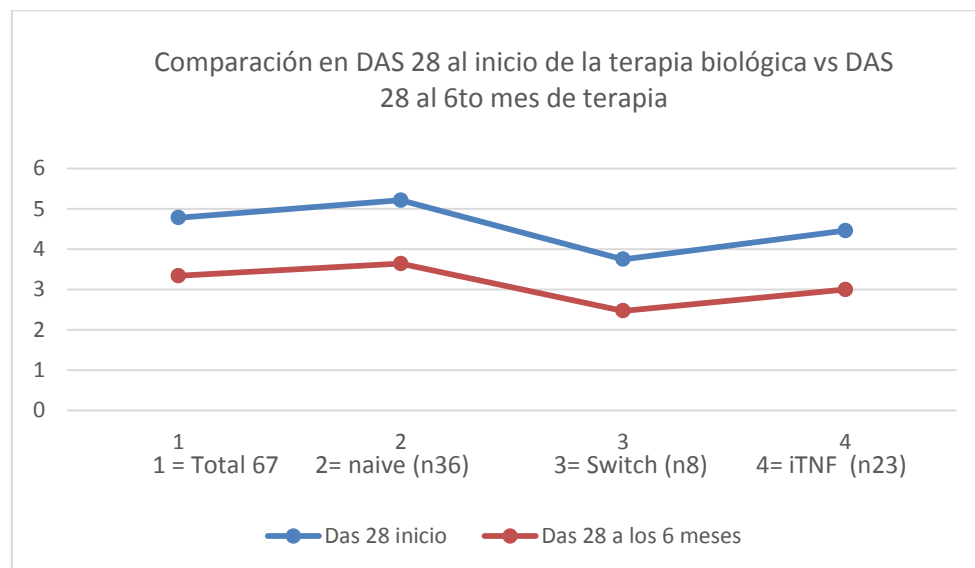


Gráfico n°1 Comparación en DAS 28 al inicio de la terapia biológica vs DAS 28 al 6to mes de terapia

- **Análisis Bivariado**

Se incluyen los pacientes que cuentan con medición del DAS 28 al inicio de la terapia biológica con abatacept y medición del DAS 28 a los 6 meses de tratamiento. Se obtienen 67 pacientes que cumplen con esta característica.

Se dividen en dos grupos:

- Respuesta a terapia biológica con abatacept
- No respuesta a terapia biológica con abatacept

Para evaluar la respuesta al tratamiento, en este estudio se utiliza, el criterio de respuesta propuesto por el EULAR (33), el cual se muestra a continuación:

Tabla n° 5. Evaluación de respuesta EULAR

| Mejoría de DAS 28 ↓ Das 28 actual | > 1,2 | > 0,6 y ≤ 1,2 | ≤ 0,6 |
|---|--------------------|--------------------|--------------|
| ≤ 3,2 | Buena respuesta | Respuesta moderada | No respuesta |
| > 3,2 y ≤ 5,1 | Respuesta moderada | Respuesta moderada | No respuesta |
| > 5,1 | Respuesta moderada | No respuesta | No respuesta |

DAS 28: índice de puntuación de actividad de la enfermedad en 28 articulaciones. EULAR: liga europea contra el reumatismo. (33)

La manera de utilizar esta herramienta, es sencilla. Se toma como referencia el último DAS 28 (a los 6 meses) de tratamiento, comparando la mejoría del puntaje del DAS 28 respecto al previo (DAS 28 al inicio).

Se ubica con el último DAS 28 (DAS 28 a los 6 meses), al paciente en las diferentes casillas verticales, es decir, en la casilla de actividad de la enfermedad medida a través del DAS 28 en: casilla de DAS 28 ≤ 3,2, casilla de DAS 28 >3,2 y ≤ 5,1 o la casilla de DAS 28 > 5,1. A partir de este punto, existen tres posibilidades: que exista una mejoría >1,2 entre los dos puntajes del DAS 28, una mejoría de 0,6 a 1,2 y por ultimo una mejoría ≤ de 0,6.

Se ubica el resultado de cada paciente en la casilla que le corresponde según los cálculos, en: buena respuesta, respuesta moderada y no respuesta. (33)

Se cuenta como respuesta al tratamiento, aquellos pacientes que se ubican en las casillas moderada y buena respuesta.

Se realizó este análisis con cada uno de los pacientes con mediciones de DAS 28 en los dos diferentes tiempos establecidos (inicio y 6 meses), obtenido 44 pacientes que respondieron al tratamiento con abatacept subcutáneo vs 23 que no respondieron al tratamiento con abatacept subcutáneo.

Se realiza en la herramienta estadística Spss el análisis con las variables cuantitativas y cualitativas entre los dos grupos de pacientes, es decir, aquellos que presentaron adecuada respuesta (respuesta EULAR) y aquellos que no.

Se obtienen los siguientes resultados:

- Variables Cuantitativas:

En la siguiente tabla, se muestra la comparación de medias de aquellas variables que mostraron distribución normal (Shapiro-Wilk $p > 0,05$).

Para cada una de las variables analizadas, se presumen varianzas iguales entre el grupo de respuesta y no respuesta a tratamiento biológico (sig. $> 0,05$).

Tabla n°6 Comparación de medias de variables cuantitativas que muestran distribución normal.

| Variable | | Media \pm DS | Sig. | Prueba T Sig. | Shapiro - Wilk |
|---------------------------|-------------------------------------|------------------|------|------------------|-------------------|
| Edad | Respuesta a terapia biológica | 53,02 \pm 13,2 | ,754 | ,608 | ,488 |
| | No respuesta a terapia biológica | 54,75 \pm 12,9 | | ,606 | ,404 |
| Edad al diagnóstico | Respuesta a terapia biológica | 44 \pm 13,07 | ,304 | ,469 | ,647 |
| | No respuesta a terapia biológica | 41,4 \pm 14,75 | | ,485 | ,298 |
| Niveles de hemoglobina | Respuesta a terapia biológica | 13,43 \pm 2,21 | ,228 | ,377 | ,153 |
| | No respuesta a terapia biológica | 12,96 \pm 1,85 | | ,353 | ,696 |

DS: desviación estándar.

De acuerdo a los resultados, no existe diferencia estadísticamente significativa entre la edad promedio (edad actual/edad al diagnóstico) entre el grupo de los que responden a tratamiento biológico con abatacept frente aquellos que no

respondieron. Estas variables no se incluyen en el modelo de regresión logística.

Tampoco existe diferencia estadísticamente significativa entre los niveles de hemoglobina en ambos grupos, sin embargo se obtiene en valor de $P < 0,25$ para esta variable, por lo cual se incluye en el modelo de regresión logística.

A continuación se muestra la comparación de medianas de aquellas variables que mostraron distribución no normal (Shapiro-Wilk $p < 0,05$), a través del estadístico de prueba Mann-Whitney.

Tabla n°7 Comparación de medianas de variables cuantitativas que muestran distribución no normal

| Variable | | Mediana (IQR) | Sig. | Shapiro -Wilk |
|----------------------------------|--------------|----------------------|-------|---------------|
| Plaquetas | Respuesta | 318.000 (128.000) | 0,642 | ,000 |
| | No respuesta | 305.000 (121.000) | | ,917 |
| PCR (mg/dl) | Respuesta | 17,9 (89) | 0,513 | ,000 |
| | No respuesta | 26,2 (15,2) | | ,008 |
| VSG (mm/hr) | Respuesta | 39 (35) | 0,047 | ,200 |
| | No respuesta | 29,5 (30) | | ,020 |
| Títulos de FR (UI/ml) | Respuesta | 108 (256,9) | 0,923 | ,001 |
| | No respuesta | 144,9 (473) | | ,020 |
| Títulos de AntiCCP (UI/ml) | Respuesta | 300 (401) | 0,940 | ,070 |
| | No respuesta | 242,9 (412,9) | | ,001 |

* FR: factor reumatoide (UI/ml unidad por mililitro). AntiCCP: anticuerpo cíclico citrulinado (UI/ml unidad por mililitro). PCR: proteína C reactiva (reporte de mg/dl miligramos por decilitro). VSG: velocidad de sedimentación globular (reporte de mm/hr mililitro/hora). IQR: rango intercuartil.

De las variables cuantitativas de distribución no normal, los niveles de VSG (mm/hr) es la variable que muestra diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de respuesta a tratamiento con abatacept vs el grupo de no respuesta, con una p de 0,047. Por lo cual esta variable ingresa al modelo de regresión logística. Las demás variables (plaquetas, niveles de PCR medido en

mg/dl, valores de FR y antiCCP) no muestran diferencias entre los diferentes grupos.

En el siguiente gráfico de cajas y bigotes, se muestran las diferencias entre los dos grupos (respuesta vs no respuesta a terapia biológica con abatacept) respecto a valores de VSG (velocidad de eritrosedimentación)

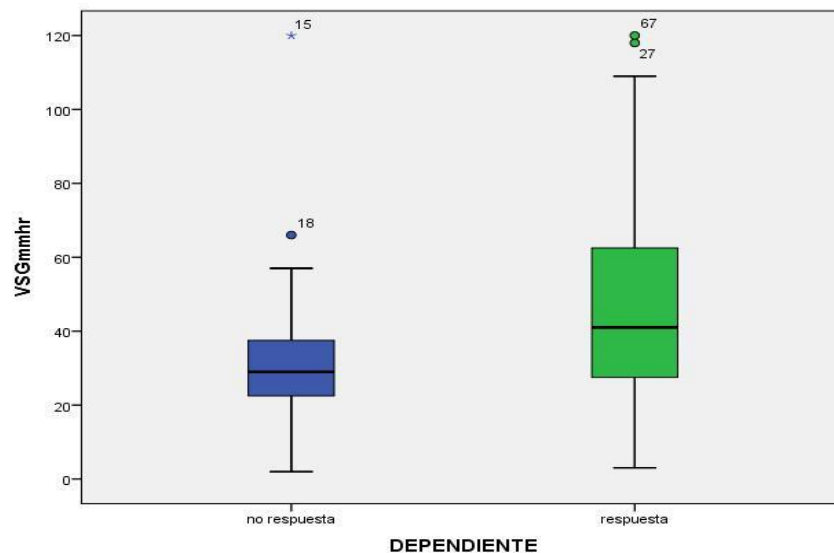


Gráfico n° 2 Cajas y bigotes. Diferencias de VSG entre los dos grupos de análisis.

Se puede observar a través de este gráfico, que en el grupo de pacientes con respuesta al tratamiento, presentan niveles más elevados de VSG, es decir, mayor actividad biológica de la enfermedad medida objetivamente con marcadores de inflamación sistémica.

Se evalúa colinealidad, entre las variables cuantitativas incluidas en el modelo (niveles de Hemoglobina y VSG), sin encontrar problemas de colinealidad de acuerdo a la correlación de Pearson.

Se evalúa monotonía en Stata de las variables cuantitativas, las cuales no cumplen el criterio, por lo cual se recodifican para ingresar al modelo de regresión logística.

- Variables Cualitativas:

En la siguiente tabla, se muestra las variables cualitativas analizadas, comparando la diferencia de proporciones entre los dos grupos. Obteniendo los siguientes resultados:

Tabla nº8 Comparación de diferencia de proporciones de las variables cualitativas

| Variables Cualitativas N = 67 | | <i>Respuesta</i> | <i>No respuesta</i> | OR (IC 95%) | P (valor) |
|--|-----------------|------------------|---------------------|-------------------------|----------------------|
| | | <i>N =43</i> | <i>N=24</i> | | |
| | | n (%) | n (%) | | |
| Genero | Mujer | 35 (81,4%) | 22 (91,7%) | 2,51 (0,48 - 12,9) | 0,31 |
| | Hombre | 8 (18,6%) | 2 (8,3%) | | |
| Tabaquismo | SI | 13 (30,2%) | 11 (45,8%) | 1,95 (0,69 - 5,48) | 0,202 |
| | NO | 30 (69,8%) | 13 (54,2%) | | |
| Alta actividad de enfermedad | SI | 22 (51,2%) | 4 (16,7%) | 5,24 (1,53 – 17,9) | 0,008 |
| | NO | 21 (48,8%) | 20 (83,3%) | | |
| Poli- autoinmunidad | SI | 5 (11,6%) | 3 (12,5%) | 1,08 (0,23 – 5,0) | 0,916 |
| | NO | 38 (88,4%) | 21 (87,5%) | | |
| Manifestaciones Extra-articulares | SI | 13 (30,2%) | 14 (58,3%) | 3,23 (1,14 - 9,14) | 0,025 |
| | NO | 30 (69,8%) | 10 (41,7%) | | |
| Nódulos Subcutáneos | SI | 4 (9,3%) | 3 (12,5%) | 1,39 (0,28 – 6,8) | 0,695 |
| | NO | 39 (90,7%) | 21 (87,5%) | | |
| Ausencia de erosiones | SI | 32 (14,4%) | 11 (45,8%) | 3,44 (1,19 – 9,87) | 0,019 |
| | NO | 11 (25,6%) | 13 (45,8%) | | |
| Anemia | SI | 10 (23,3%) | 5 (20,8%) | 0,86 (0,25 – 2,92) | 0,82 |
| | NO | 33 (76,7%) | 19 (79,2%) | | |
| Trombocitosis | SI | 7 (16,3%) | 2 (8,3%) | 0,468 (0,89 – 2,45) | 0,472 |
| | NO | 36 (83,7%) | 22 (91,7%) | | |
| VSG positiva | SI | 29 (67,4%) | 12 (50%) | 0,48 (0,17 – 1,34) | 0,160 |
| | NO | 14 (32,6%) | 12 (50%) | | |
| PCR positiva | SI | 43 (100%) | 22 (91,7%) | 0,338 (0,24 – 0,475) | 0,125 |
| | NO | 0 (100%) | 2 (8,3%) | | |
| ANAS positivos | SI | 29 (67,4%) | 12 (59%) | 1,26 (0,46 – 3,43) | 0,647 |
| | NO | 14 (32,6%) | 12 (50%) | | |
| FR positivo | SI | 39 (90,7%) | 22 (91,7%) | 1,12 (0,19 – 6,6) | 0,96 |
| | NO | 4 (9,3%) | 2 (8,3%) | | |
| AntiCCP positivo | SI | 18 (41,9%) | 13 (54,2%) | 1,2 (0,24 – 5,9) | 0,98 |
| | NO | 5 (11,6%) | 3 (12,5%) | | |
| | Sin dato | 20 (46,5%) | 8 (33,3%) | | |
| Uso de biológico previo | SI | 16 (37,2%) | 13 (54,2%) | 1,9 (0,7 – 5,49) | 0,179 |
| | NO | 27 (62,8%) | 11 (45,8%) | | |

* VSG: velocidad de sedimentación globular. PCR: proteína C reactiva. ANAS: anticuerpos antinucleares. FR: factor reumatoide. AntiCCP: anticuerpo cíclico citrulinado. OR: odds ratio. IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

Las variables cualitativas con diferencias estadísticamente significativas son: alta actividad de la enfermedad calculada por DAS 28, la presencia de manifestaciones extra-articulares y ausencia de erosiones en estudio de radiografía de manos/pies. Estas variables se incluyen en el modelo de regresión logística.

El presentar alta actividad de la enfermedad (DAS 28 >5,1) al inicio de la terapia biológica con abatacept, aumenta la probabilidad de respuesta al tratamiento en 5 veces, respecto al grupo de aquellos que cursan con baja/moderada actividad de la enfermedad (DAS 28 ≤5,1), con una diferencia entre grupos estadísticamente significativo (p 0,008).

El presentar manifestaciones extra-articulares de la enfermedad aumenta 3 veces el riesgo de no responder a la terapia biológica con abatacept, respecto aquellos que no han presentado manifestaciones extra-articulares en el curso de su enfermedad, con una diferencia estadísticamente significativa (p 0,025).

La ausencia de erosiones óseas, aumenta la probabilidad de respuesta a la terapia biológica en 3,4 veces respecto aquellos que presentan erosiones óseas evidenciadas por radiografía, con una diferencia estadísticamente significativa (p 0,019).

• Modelo de regresión logística

A continuación se muestran las variables que muestran significancia estadística al correr el modelo de regresión logística binaria.

Tabla n°9 Características asociadas con respuesta a terapia biológica con abatacept subcutáneo en una cohorte de 67 pacientes.

| <i>Variables</i> | <i>B</i> | <i>Wald</i> | <i>OR (IC 95%)</i> | <i>P valor</i> |
|-------------------------|-----------------|--------------------|---------------------------|-----------------------|
| Alta actividad (DAS 28) | 1,433 | 4,909 | 4,19 (1,18 – 14.9) | 0,027 |
| Ausencia de erosiones | 1,134 | 3,927 | 3,1 (1,01- 9,55) | 0,048 |

β: Coeficiente beta; OR: Odds ratio; IC 95%: Intervalo de confianza del 95%. Wald: estadístico de prueba, > $\chi^2_{1-\alpha}$ (3,8416) significancia en el modelo.

- Prueba de Hosmer y Lemeshow Sig. 0,932 adecuada calibración.
- Área bajo la curva ROC de 0,73, mayor de >0,7, muestra adecuada discriminación.
- R² de Nagelkerke 0,223

La presencia de alta actividad de la enfermedad (DAS 28 $\geq 5,2$) al inicio de la terapia biológica con abatacept, aumenta la probabilidad de respuesta al tratamiento 4 veces respecto al grupo de aquellos que cursan con baja/moderada actividad de la enfermedad (DAS 28 $\leq 5,1$), con una diferencia entre grupos estadísticamente significativo (p 0,027) y confiabilidad del 95%, lo cual concuerda con datos encontrados a nivel de la literatura mundial. (9)

La ausencia de erosiones óseas aumenta 3 veces la probabilidad de presentar adecuada respuesta a la terapia biológica respecto aquellos que no presentan erosiones óseas, con una diferencia estadísticamente significativa (p 0,048) y una confiabilidad del 95%.

La variación de la probabilidad de respuesta a terapia biológica con abatacept, se explica en aproximadamente 22,3% por las variables: alta actividad de la enfermedad (DAS 28) y la ausencia de erosiones (R^2 de nagelkerke 0,223).

DISCUSION

La artritis reumatoide, así como todas las enfermedades de origen autoinmune, suponen un desafío en su manejo por su complejidad y en ocasiones, limitaciones y/o dificultades para lograr control de la actividad clínica de la enfermedad. El desarrollo de terapias biológicas es un avance significativo y trascendental en el manejo de pacientes con artritis reumatoide; sin embargo, en la práctica clínica hay discrepancias en las respuesta al tratamiento con biológicos entre los diferentes pacientes pese a ser la misma patología, ya que se trata de una patología con comportamiento heterogéneo, con diferencias en actividad celular, producción de anticuerpos, sus diferentes isotipos, determinaciones genéticas diversas, entre otros factores (4), así mismo, diferentes manifestaciones clínicas y diferente control de actividad de la enfermedad con los diferentes biológicos disponibles en la actualidad (5, 7).

Se conoce acerca de los factores de respuesta adecuada al manejo con las terapias biológicas, con amplio conocimiento de la mayoría de ellos, sin embargo, existen pocos reportes de estudios que muestren los factores individuales (genéticos, epigenéticos, sociales, ambientales), clínicos y

paraclínicos que determinen o proporcionen seguridad respecto a la respuesta esperada (remisión de la enfermedad) en el tratamiento de la artritis reumatoide con abatacept (9, 10, 11, 12). El objetivo del presente estudio es proporcionar la evidencia necesaria acerca de posibles factores o variables que pueden ser tenidos en cuenta frente a la toma de decisiones para evaluar la mejor alternativa terapéutica en determinados pacientes en tratamiento con abatacept. Se realizó el estudio descriptivo inicial con una muestra de 94 pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide del adulto de acuerdo a los criterios del colegio americano de reumatología de 1987, que asistían a consulta por el servicio de reumatología, con un promedio de edad entre los participantes de 55 años, encontrando de esta muestra un 56% de pacientes con antecedente de uso previo de uso de biológico del grupo de los inhibidores de factor de necrosis tumoral. Posteriormente de esta muestra se seleccionan los pacientes con posibilidad de evaluar objetivamente actividad de la enfermedad a través de la medición del índice de actividad DAS 28; se obtienen 67 pacientes, diferenciando entre aquellos con respuesta adecuada al tratamiento y aquellos que no responden al manejo a los 6 meses de evaluación. De los dos grupos de evaluación no se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre el género, edad actual de pacientes y edad al diagnóstico de AR. Se documentan edades promedios de diagnóstico de AR de 44 años para el grupo que responde y 41 años del grupo no respondedor, datos en concordancia similar con la edad promedio de presentación de AR. (20)

Los datos obtenidos en el presente estudio, demuestran un porcentaje de respuesta a terapia biológica de aproximadamente el 65%, lo cual es coherente con lo encontrando en la literatura que muestra que aproximadamente el 40 – 80 % de pacientes cursa con respuesta satisfactoria a los diferentes tratamientos biológicos. (4)

- **Factores asociados a respuesta a terapia con abatacept subcutáneo**

Como se ha mencionado a lo largo del estudio, existen datos escasos respecto aquellos marcadores de respuesta a la terapia biológica con abatacept. Existen tres principales factores asociados a respuesta en la terapia biológica con

abatacept de acuerdo a lo reportado en la literatura, que son la evidencia de alta actividad de la enfermedad al inicio de la terapia documentada a través del DAS 28, títulos positivos para anticuerpo cíclico citrulinado (antiCCP) y bajos niveles de células T CD8+CD28- circulantes. (9).

En los siguientes apartados, se discuten los principales factores asociados a respuesta a la terapia biológica con abatacept en pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide del adulto.

- Alta actividad de la enfermedad (DAS 28 >5,1)

Respecto a las variables o características como predictores de respuesta al tratamiento con abatacept, en un artículo de revisión de Daien y Morel (9), se identifica la variable alta actividad de enfermedad medida por DAS 28 como marcador de adecuada respuesta a la terapia; el puntaje de DAS 28 inicial fue más elevado en aquellos pacientes con respuesta EULAR adecuada (5,4 (4,7-6,5)) vs los no respondedores (4,9 (4,0 – 6,0)), con P estadísticamente significativa ($p < 0,0001$) (9, 12).

En relación a nuestra población, en este estudio, se encontró en concordancia que el cursar con alta actividad de la enfermedad medida a través del DAS 28 al inicio del tratamiento, es un marcador de respuesta en la terapia con abatacept subcutáneo (OR 4,19 IC 95% 1,18 – 14,9), con diferencia estadísticamente significativa comparando los dos grupos ($p = 0,027$).

✓ Severidad de la enfermedad y sus predisponentes

Pacientes con alta actividad de la enfermedad denotan mayor severidad de la enfermedad, la cual está determinada por factores que confieren susceptibilidad para adquirirla, tales como escolaridad baja, títulos altos de anticuerpos (factor reumatoide y anticuerpo cíclico citrulinado), marcadores de inflamación persistentemente elevados (PCR, VSG elevada, trombocitosis), erosiones tempranas por inflamación articular persistente, presencia de manifestaciones extra-articulares tales como nódulos subcutáneos reumatoides, entre otros (4, 28,31). Diversos factores descritos previamente se

evaluaron en este estudio, encontrando en el análisis bivariado como resultados relevantes:

- **Velocidad de sedimentación globular**

La VSG es un marcador de inflamación, que puede incrementarse en valores anormales en diversas patologías, mostrando baja especificidad. En enfermedades de origen autoinmune, se usa como marcador de actividad inflamatoria sistémica, es un marcador sensible a inmunoglobulinas (29); los niveles persistentemente elevados reflejan inflamación persistente y se asocian con mayor riesgo de incapacidad funcional por asociación con destrucción articular (30). Respecto a los datos del presente estudio, se encuentra un valor promedio de VSG de 39 vs 29 mm/hr en el grupo de respondedores vs no respondedores, respectivamente. El análisis bivariado muestra que existen diferencias estadísticamente significativas entre los valores de VSG en los dos grupos de comparación, con valor de p 0,047; siendo más elevados en el grupo de los respondedores a la terapia biológica con abatacept; con lo cual podría considerarse que existe mayor actividad inflamatoria en el grupo de respondedores dado por dos indicadores: mayor puntaje del DAS 28 y niveles más altos de VSG. Recordemos que la medición del DAS 28 incluye como variable, niveles de reactantes de fase aguda para su cálculo (8).

- **Manifestaciones extra-articulares**

Las manifestaciones extra-articulares de la artritis reumatoide son múltiples y de diferentes espectros de gravedad. El cursar con alguna de ellas, es un marcador de severidad de la enfermedad, por tanto sé es igualmente más agresivo en el tratamiento (5).

Existen medicamentos biológicos con mayor efectividad en pacientes con determinada manifestación extra-articular de la enfermedad y en la práctica clínica se tiene en cuenta para la toma de decisiones. Por ejemplo, pacientes que cursan con vasculitis reumatoide pueden ser candidatos a uso de rituximab o individuos con anemia secundaria a AR candidatos a tocilizumab (2, 13, 14). Así que, finalmente en presencia de determinada manifestación extra-articular

como marcador de respuesta se prefiere el uso de un biológico sobre otro. Respecto al biológico de interés en este estudio, no existen referencias en la literatura de cuales manifestaciones extra-articulares son marcadores de buena respuesta.

En el estudio, se encontró que el no presentar manifestaciones extra-articulares de la AR, aumenta la probabilidad de responder adecuadamente al tratamiento, con OR de 3,44 (IC 95% (1,19 – 9,87)), con diferencia estadísticamente significativa (p 0,019).

▪ Erosividad

La erosión ósea hace referencia al daño estructural sobre la superficie articular secundaria a un proceso inflamatorio que se perpetua; hay un daño del hueso peri-articular cortical estimulado por citoquinas pro-inflamatorias, anticuerpos dirigidos contra proteínas citrulinadas y activación de otros receptores y marcadores que estimulan diferenciación de osteoclastos y por consiguiente la resorción ósea (32); el daño articular está asociado con la severidad de la enfermedad y peor pronóstico funcional, por lo que con la instauración del tratamiento uno de los objetivos principales es limitar esta destrucción a nivel articular evitando secuelas que comprometen la calidad de vida (28).

El fenotipo erosivo en AR es un marcador pronóstico de severidad, se ha incluido como parte del estudio como marcador de respuesta al tratamiento biológico. Así por ejemplo, la no presencia de erosiones óseas es un marcador predictor de respuesta para el tratamiento con inhibidores de factor de necrosis tumoral alfa (4,13). Para evaluación como predictor de respuesta a terapia con abatacept no hay estudios que evalúen su papel.

Como dato de interés en este estudio, se encontró que la ausencia de erosiones en el curso de la enfermedad, evaluadas al inicio de la terapia biológica con abatacept, es un marcador de buena respuesta, con un OR 3,1 (IC 95% 1,01-9,55), con una diferencia estadísticamente significativa comparando los dos grupos (p 0,048).

En relación a marcadores de severidad, hay estudios referentes a títulos de anticuerpos positivos, de los que destacan factor reumatoide (FR) y anticuerpo antipéptido cíclico citrulinado (anti-CCP), los cuales son un parámetro

paraclínico que permite establecer diagnóstico de la enfermedad, severidad y están relacionados con destrucción articular, así como la presencia de manifestaciones extra-articulares (28, 31, 32). Pacientes con mayor deformidad articular tiene mayores títulos de anticuerpos respecto a los seronegativos (12). En un estudio de tipo corte transversal del 2013, de Salinas, et al. se evalúa la relación de las manifestaciones extra-articulares de acuerdo a la presencia de anticuerpos séricos, encontrando una relación estadísticamente significativa entre los títulos de anticuerpos antiCCP y FR con MEA, con un OR 3.23 (IC95% 1.04-11.8) (p0.04) para factor reumatoide y OR: 3.23 (IC 95%: 1.04-10) (p 0,04) para anticuerpo antipéptido cíclico citrulinado. (28).

Respecto a los estudios en relación a la relación de la positividad y títulos de anticuerpos en la respuesta a la terapia biológica, se conoce que en abatacept la positividad de anti-CCP es favorable. Un estudio de Gotternberg et al. muestra en sus resultados que la seropositividad para anti-CCP está en relación con adecuada respuesta EULAR (OR 1,9 IC 95% 1,2-2,9) (p0, 007), sin embargo no así para FR, que no muestra asociación con buena respuesta (OR 1,0 IC 95% 0,6-1,6) (p0, 9). (12), corroborado en otro estudio, un metaanálisis del año 2013 de Moneiro, et al., en el cual tampoco se encuentra asociación entre respuesta a la terapia en pacientes con los títulos positivos de factor reumatoide (OR 1,36 IC 0,91-1,9) (9,11).

En los datos recogidos en este estudio, se encuentra que la población estudiada tiene marcadores de severidad de la enfermedad positivos, entre los cuales se identificaron los títulos elevados tanto de factor reumatoide como de anticuerpo anticitrulina, con mediana de títulos para FR de 108 UI/ml (IQR 257) y 300 UI/ml (IQR 401) para anti CCP. Las variables de seropositividad de FR y anti CCP no mostraron diferencias estadísticamente significativas en los distintos grupos de estudio, por lo cual no se incluyeron en el análisis multivariado. Los títulos positivos de FR, no presentaron asociación estadísticamente significativa entre los dos grupos de análisis. Se cuenta con la limitación de la no medición de títulos de anti-CCP en nuestra muestra cercano al 50% de los pacientes, que limita su evaluación.

CONCLUSIONES

La artritis reumatoide es una enfermedad que muestra diferentes espectros clínicos y paraclínicos en cuanto a severidad o no de la enfermedad, incluyendo la respuesta adecuada a la terapia. Hay pacientes de difícil control de la actividad de la enfermedad que deben ser escalados a la terapia biológica una vez ha fracasado la terapia con fármacos convencionales aprobados. Desafortunadamente, una proporción considerable de nuestros pacientes no logra alcanzar respuesta adecuada a medicamentos convencionales o cursan con algún evento adverso (toxicidad) a los mismos (4, 6, 7). Esta variabilidad evidente exhibida a diario en las consultas de reumatología entre los diferentes pacientes con un mismo diagnóstico, ha llevado al clínico a la personalización del tratamiento dependiendo el perfil de riesgo y respuesta de cada uno, con el fin de lograr el mejor desenlace en cada individuo.

Con base en los datos analizados se podría afirmar que existen distintas variables clínicas y paraclínicas que determinan la respuesta a los diferentes biológicos que existen disponibles en la actualidad para manejo de enfermedades de origen autoinmune. Es imprescindible evaluar dichos factores de manera individual con el fin de lograr de manera efectiva el control de la enfermedad y mejorar así mismo la calidad de vida de cada paciente (medicina personalizada). Se requiere de un enfoque multidisciplinario, que tenga en cuenta las características propias de cada paciente, para la optimización del tratamiento y mejores desenlaces en estos pacientes.

Existen variables tales como la alta actividad de la enfermedad y la ausencia de erosiones al inicio de la terapia biológica como marcadores de respuesta a la terapia con abatacept subcutáneo que mostraron significancia estadística en el estudio de 67 pacientes colombianos con diagnóstico de artritis reumatoide del adulto.

BIBLIOGRAFIA

1. Delgado-vega AM, Martín J, Granados J, Anaya JM. Epidemiología genética de la artritis reumatoide: ¿ qué esperar de América Latina? *Biomédica*. 2006;26:562–84.
2. Benito Ruiz P, Pros Simón a. ¿Por qué un tratamiento precoz en la artritis reumatoide? *Medifam*. 2001;11(6):335–41.
3. Gómez Rodríguez N. Repercusión socioeconómica de la artritis reumatoide. *An Med Interna*. 2003;20(3):111–3.
4. Chaves Chaparro LM, Salvatierra Ossorio J, Raya Álvarez E. Factores predictores de respuesta a terapias biológicas en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin*. 2011;7(2):141–4.
5. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):964–75
6. K, Kavanaugh AF, Rubbert-roth A, Ferraccioli G. Optimizing outcomes in rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2012;51(SUPPL.5):12–21
7. Burgos-Vargas R, Catoggio LJ, Galarza-Maldonado C, Ostojich K, Cardiel MH. Current therapies in rheumatoid arthritis: A Latin American perspective. *Reumatol Clin*. 2013;9(2):106–12.
8. Disease Activity Score in 28 Joints (DAS28). Available at <http://www.das-score.nl/www.das-score.nl/index.html>. Accessed April 15, 2010
9. Daïen CI, Morel J. Predictive factors of response to biological disease modifying antirheumatic drugs: Towards personalized medicine. *Mediators Inflamm*. 2014;2014
10. H. Yamanaka, Y. Tanaka, E. Inoue et al., “Efficacy and tolerability of tocilizumab in rheumatoid arthritis patients seen in daily clinical practice in Japan: results from a retrospective study (REACTION study),” *Modern Rheumatology*, vol. 21, no. 2, pp. 122–133, 2011
11. R. J. Maneiro, E. Salgado, L. Carmona, and J. J. Gomez-Reino, “Rheumatoid factor as predictor of response to abatacept, rituximab and tocilizumab in rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis,” *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, vol. 43, no. 1, pp. 9–17, 2013.

12. J. E. Gottenberg, P. Ravaud, A. Cantagrel et al., "Positivity for anti-cyclic citrullinated peptide is associated with a better response to abatacept: data from the "Orencia and Rheumatoid Arthritis" registry," *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 71, no. 11, pp. 1815–1819, 2012.
13. Lima VT, Lima a. MT, Cuéllar MVH, Relova RA. Inmunopatogenia de la artritis reumatoidea. Conceptos actuales. *Rev Cuba Med Gen Integr*. 1998;14(5):429–33.
14. Mohammed RH a, Farahat F, Kewan HH, Bukhari M a. Predictors of European League Against Rheumatism (EULAR) good response, DAS-28 remission and sustained responses to TNF-inhibitors in rheumatoid arthritis: a prospective study in refractory disease. *Springerplus* [Internet]; 2015;4(1). Available from: <http://www.springerplus.com/content/4/1/207>
15. Simsek I. Predictors of Response to TNF Inhibitors in Rheumatoid Arthritis. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2012;70(3):187–90.
16. Mikuls TR, Saag KG, Criswell LA, Merlino LA, Kaslow RA, Shelton BJ, et al. prospective cohort of older women : results from the Iowa. 2002.
17. Kvien TK, Uhlig T, Ødegård S, Heiberg MS. Epidemiological aspects of rheumatoid arthritis: the sex ratio. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2006 Jun [cited 2015 Mar 4]; 1069:212–22.
18. Koch AE. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 2007;36(7 Suppl):5–8.
19. Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmunity Reviews*. 2005;4(3):130–6
20. Jansen JP, Buckley F, Dejonckheere F, Ogale S. Comparative efficacy of biologics as monotherapy and in combination with methotrexate on patient reported outcomes (PROs) in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to conventional DMARDs - a systematic review and network meta-analysis. *Health Qual Life Outcomes*. 2014;12(1):102.
21. Szkudlarek M, Narvestad E, Klarlund M, Court-Payen M, Thomsen HS, Østergaard M. Ultrasonography of the metatarsophalangeal joints in rheumatoid arthritis: comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography, and clinical examination. *Arthritis Rheum*. 2004 ;50(7):2103–12.
22. Gómez A. Nuevos criterios de clasificación de artritis reumatoide. *Reumatol Clin*. 2010;6(SUPPL. 3):33–7.
23. Khraishi MM. Experience with subcutaneous abatacept for rheumatoid arthritis: an update for clinicians. *Ther Adv Musculoskelet Dis* [Internet]. 2014;6(5):159–68.

24. Amaya-Amaya J, Torralvo-Morato G, Calixto O-J, Calderón-Rojas R, Caro-Moreno J, Domínguez A-M, et al. Correlación y concordancia de la autoclinimetría en artritis reumatoide: revisión sistemática de la literatura y metanálisis. *Rev Colomb Reumatol* [Internet]. 2013;20(1):30–57.
25. Ruiz-esquide V, Sanmartí R. Tabaco y otros factores ambientales en la artritis reumatoide. 2015;8(6):342–50.
26. Martín Mola E, Balsa A, Martínez Taboada V, Sanmartí R, Marengo JL, Navarro Sarabia F, et al. El uso de abatacept en artritis reumatoide: Revisión de la evidencia y recomendaciones.
27. Wells AF, Jodat N, Schiff M. A critical evaluation of the role of subcutaneous abatacept in the treatment of rheumatoid arthritis: patient considerations. *Biologics* [Internet]. 2014;8:41–55. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3933241&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
28. Haye Salinas María Jezabel, Retamozo Soledad, Vetorazzi Lorena, Peano Natalia, Díaz Cuiza Patricia Ericka, Castaños Menescardi María Sol et al . Anticuerpo anticitrulina y manifestaciones extra articulares en artritis reumatoidea. *Medicina (B. Aires)* 2013; 73(1): 21-25.
29. Jouanen Efrain, Abud-mendoza Carlos, Garza Mario, et. Al. Recommendations for the medical treatment of rheumatoid arthritis. *Rev. invest. Clín* 2005 ; 57.
30. Kokuina E, Chico A, Estevez M, Argüelles A, Casas N, Pérez D et al. Rheumatoid factor: association with the radiological erosion and with the rheumatoid arthritis activity. *Rev Cubana Med.* 2008;47 (3)
31. Sanmarti Raimon, Gómez-Puerta Jose. Biomarkers in rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin.*2011;6 Supl 3:25-8
32. Schett, Georg, and Ellen Gravalles. “Bone Erosion in Rheumatoid Arthritis: Mechanisms, Diagnosis and Treatment.” *Nature reviews. Rheumatology* 8.11 (2012): 656–664.
33. Frransen Jaap, van Riel Piet. The Disease Activity Score and the EULAR Response Criteria. Elsevier. 2009;35(4): 745- 757.
34. Moots RJ, Naisbett-Groet B. The efficacy of biologic agents in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(12):2252–61.
35. Press D. Comparative clinical utility of once-weekly subcutaneous abatacept in the management of rheumatoid arthritis. 2014;313–20.

36. Romão VC, Canhão H, Fonseca JE. Old drugs, old problems: where do we stand in prediction of rheumatoid arthritis responsiveness to methotrexate and other synthetic DMARDs? *BMC Med* [Internet]. BioMed Central Ltd; 2013;11(1):17. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3606422&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
37. Rosman Z, Shoenfeld Y, Zandman-Goddard G. Biologic therapy for autoimmune diseases: an update. *BMC Med* [Internet]. BMC Medicine; 2013;11(1):88. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/11/88>
38. Rubbert-Roth A. Assessing the safety of biologic agents in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2012;51 Suppl 5(March):v38–47. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22718926>
39. Schiff M. Subcutaneous abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2013;52(6):986–97.
40. Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmunity Reviews*. 2005;4(3):130–6
41. Scarsi M, Paolini L, Ricotta D, Pedrini A, Piantoni S, Caimi L, et al. Abatacept reduces levels of switched memory B cells, autoantibodies, and immunoglobulins in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2014;41(4):666–72.
42. Sakkas LI, Bogdanos DP, Katsiari C, Platsoucas CD. Anti-citrullinated peptides as autoantigens in rheumatoid arthritis—relevance to treatment. *Autoimmun Rev* [Internet]. Elsevier B.V.; 2014;13(11):1114–20. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1568997214001566>
43. Sato E, Tanaka E, Ochiai M, Shimizu Y, Kobayashi A, Shidara K, et al. Chronological changes in baseline disease activity of patients with rheumatoid arthritis who received biologic DMARDs between 2003 and 2012. *Mod Rheumatol* [Internet]. 2015;25(3):350–7. Available from: <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/14397595.2014.958274>
44. Picchianti Diamanti A, Rosado MM, Scarsella M, Germano V, Giorda E, Cascioli S, et al. Abatacept (CTLA4-Ig) improves B cell function and Treg inhibitory capacity in rheumatoid arthritis patients non responding to anti-TNF-alpha agents. *Clin Exp Immunol* [Internet]. 2014;4:1–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24773026>
45. Tanaka Y, Kubo S, Yamanaka H, Amano K, Hirata S, Tanaka E, et al. Efficacy and safety of abatacept in routine care of patients with rheumatoid arthritis: Oencia(®) as Biological Intensive Treatment for RA (ORBIT) study. *Mod Rheumatol* [Internet]. 2014;24(5):754–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25036232>

46. Iwahashi M, Inoue H, Matsubara T, Tanaka T, Amano K, Kanamono T, et al. Efficacy, safety, pharmacokinetics and immunogenicity of abatacept administered subcutaneously or intravenously in Japanese patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: a Phase II/III, randomized study. *Mod Rheumatol* [Internet]. 2014;7595(6):1–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24708204>
47. Krüger K, Gaubitz M. Empfehlungen zum einsatz von abatacept bei patienten mit rheumatoider arthritis. *Z Rheumatol*. 2008;67(7):614–6.
48. Amano K, Matsubara T, Tanaka T, Inoue H, Iwahashi M, Kanamono T, et al. Long-term safety and efficacy of treatment with subcutaneous abatacept in Japanese patients with rheumatoid arthritis who are methotrexate inadequate responders. *Mod Rheumatol* [Internet]. 2015;7595:1–7. Available from: <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/14397595.2015.1012786>
49. Baji P, Péntek M, Czirják L, Szekanecz Z, Nagy G, Gulácsi L, et al. Efficacy and safety of infliximab-biosimilar compared to other biological drugs in rheumatoid arthritis: A mixed treatment comparison. *Eur J Heal Econ*. 2014;15(SUPPL. 1).
50. Conti F, Ceccarelli F, Massaro L, Cipriano E, Di Franco M, Alessandri C, et al. Biological therapies in rheumatic diseases. *Clin Ter*. 2013;164(SUPPL.5).
51. Davis JM, Matteson EL. My treatment approach to rheumatoid arthritis. *Mayo Clin Proc* [Internet]. Elsevier Inc.; 2012;87(7):659–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2012.03.011>
52. Emery P. Optimizing outcomes in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-TNF treatment. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2012;51(SUPPL.5):22–30.
53. Reggia R, Franceschini F, Tincani a., Cavazzana I. Switching from Intravenous to Subcutaneous Formulation of Abatacept: A Single-center Italian Experience on Efficacy and Safety. *J Rheumatol* [Internet]. 2014;42(2):193–5. Available from: <http://www.jrheum.org/cgi/doi/10.3899/jrheum.141042>
54. Kissin EY. The “dirty little secret” exposed in the 2013 EULAR recommendations for rheumatoid arthritis therapy. *Clin Ther* [Internet]. Elsevier; 2014;36(7):1114–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2014.06.012>
55. Pope JE, Rampakakis E, Sampalis J. The durability of abatacept as a first and subsequent biologic and improvement in HAQ from a large multi-site real-world study. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. Elsevier; 2015;44(5):499–505. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S004901721400225X>

56. Kaufmann J, Feist E, Roske AE, Schmidt W a. Monotherapy with tocilizumab or TNF-alpha inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: Efficacy, treatment satisfaction, and persistence in routine clinical practice. *Clin Rheumatol*. 2013;32(9):1347–55.
57. Kokuina E, Chico A, Estevez M, Argüelles A, Casas N, Pérez D et al. Autoanticuerpos diagnósticos en enfermedades autoinmunes sistémicas y específicas de órgano. *Rev Cubana Med*. 2006;45 (2)
58. Van den Broek M, Visser K, Allaart CF, Huizinga TWJ. Personalized medicine: predicting responses to therapy in patients with RA. *Curr Opin Pharmacol*. 2013.13(3):463–9.
59. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315---24.
60. Isaacs JD, Harari O, Kobold U, Lee JS, Bernasconi C. Effect of tocilizumab on haematological markers implicates interleukin-6 signalling in the anaemia of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2013 Jan;15(6):R204.

ANEXOS

| REGISTRO DE ANTECEDENTES Y LABORATORIOS Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (CREA) | | | | Código: |
|---|-----------------|-------------------------|--|---------|
| EA1: | EA2: | EA3: | EA4: | |
| Apellidos y nombres: | | | Fecha de registro: | |
| Documento de Identidad: | | Documento del Probando: | Tipo de Sujeto (relación con probando)*: | |
| Sexo: F:___ M:___ | | Vivo: Si:___ No:___ | Procedencia: | |
| Lugar de Nacimiento: | | Fecha de Nacimiento: | Edad Actual: | |
| Escolaridad en años: | | Teléfonos: | | |
| Email: | | Dirección: | | |
| Estrato: | Grupo Tratante: | Aseguradora: | | |
| Tipo de Vinculación: Contributivo:___ Subsidiado:___ Vinculado:___ Otro:___ | | | Medicina Prepagada: Si:___ No:___ | |

1. Estado Civil

☐ Soltero

☐ Casado

☐ Viudo

☐ Divorciado

☐ Pareja Estable

☐ Niño, no aplica

2. Ocupación

☐ Manual Exclusivo

☐ Intelectual Exclusivo

☐ Mixto

☐ Ama de Casa

☐ Desempleado

☐ Pensionado

☐ Estudiante

7. Antecedentes Comorbilidad

Niega:___ Año de inicio

| | |
|--------------------|--|
| Diabetes | |
| Dislipidemia | |
| Enfermedad Renal | |
| Úlceras Cutáneas | |
| Anemia | |
| Osteoporosis | |
| Fibromialgia | |
| Depresión | |
| Epilepsia | |
| Enf. Periodontal | |
| Enf. Acido Péptica | |
| Neoplasia | |
| EPOC | |

3. Tabaco

☐ Nunca

☐ Exfumador

☐ 1-5 paq/año

☐ 6-15 paq/año

☐ +de 15 paq/año

☐ Año comienzo

☐ Año finalización

Fuma actual: Si ___ No ___

5. Agentes Tóxicos y Drogas

| | Año |
|------------------------|-----|
| Cocaína | |
| Marihuana | |
| Implantes de silicona | |
| Disolventes orgánicos | |
| Tintes de cabello | |
| Pesticidas | |
| Tóxicos: Si ___ No ___ | |

8. Enfermedad Cardiovascular

Año de inicio

| | |
|------------------------|-----------------|
| Hipertensión | |
| Enf. Arterial Oclusiva | |
| Accidente Cerebrovasc | |
| Tromboembolismo Venos | |
| Enf. Carotídea | |
| Enf. Coronaria | |
| Enf. Cardiovascular: | Si: ___ No: ___ |

4. Café

☐ Nunca

☐ Exbebedor

☐ < 1 taza/día

☐ 1 taza/día

☐ 2-4 tazas/día

☐ + de 4 tazas/día

☐ Año comienzo

Descafeinado Si ___ No ___

Bebe actual: Si ___ No ___

6. Agentes Infecciosos

| | Año de Inicio |
|------------------------------|---------------|
| Malaria | |
| Tuberculosis | |
| Hepatitis A | |
| Hepatitis B | |
| Hepatitis C | |
| VIH | |
| Otras: | |
| Infecciones: Si: ___ No: ___ | |

9. Obstétricos

Fórmula: G ___ P ___ C ___ A ___ O ___ M ___ E ___ V ___

Abortos espontáneos: ___

Preeclampsia: Si: ___ No: ___

Partos Prematuros: Si: ___ No: ___

10. Factores de Riesgo CV

| | |
|------------------|--|
| TAS | |
| TAD | |
| Peso | |
| Talla | |
| IMC | |
| Cintura | |
| Cadera | |
| Índice CC | |
| Obesidad Abd. | |
| Actividad física | |
| ECV familia | |

11. Otros Antecedentes:

Patológicos: _____

Quirúrgicos: _____

Transfusionales: _____

Alergicos: _____

Hospitalarios: _____

12. Auditoria

| | |
|--------------------------|--|
| Incluido | |
| Muestra | |
| Consentimiento | |
| Institución inclusión | |
| Poliautoinmunidad (PAI) | |
| MAS | |
| Autoinmunidad Familiar | |
| Familia Extrema | |
| Enf. Autoinmune Familiar | |
| Firma Responsable | |

| | | | | | | |
|------------------|----|----|---------|--|--------|--|
| Cumple criterios | Si | No | Cuantos | | Fecha: | |
|------------------|----|----|---------|--|--------|--|

**FORMULARIO PARA PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE
CENTRO DE ESTUDIO DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES (CREA)**

| | | | |
|-------------------------|-----------------|------------------|--|
| Apellidos: | | Nombres: | |
| Documento de identidad: | Edad de inicio: | Edad diagnóstico | |

1. FORMA DE INICIO Y CRITERIOS DIAGNOSTICOS

| | | | | |
|---|----|---------------|-------------|---------|
| Tiempo máximo de rigidez matinal: | no | Seg. a 30 min | 31 a 59 min | >59 min |
| Articulaciones comprometidas según criterios del ACR de 1987 (inflamadas mínimo 6 semanas): | | | | |

| ÁREA | IZQ | DER |
|---------------|-----|-----|
| Codos | | |
| Carpos | | |
| MCFS | | |
| IFPS | | |
| Rodillas | | |
| Tobillos | | |
| MTFS | | |
| Número áreas: | | |
| Otras | | |

| CRITERIOS ACR 1987 | |
|----------------------------------|--|
| Artritis pequeñas articulaciones | |
| Artritis simétrica | |
| 3 o más áreas articulares | |
| Nódulos cutáneos | |
| Rigidez Matinal | |
| Factor Reumatoide positivo | |
| Erosividad | |

2. MANIFESTACIONES EXTRAARTICULARES

| | | |
|--------------------|-----------------------|--------------|
| Vasculitis digital | Síndrome de Felty | Pericarditis |
| Úlceras en piel | Derrame pleural | Miocarditis |
| Nodulosis pulmonar | Hipertensión pulmonar | Otra (s) |
| Neuropatía | Embolismo pulmonar | |
| Epi escleritis | Hemorragia pulmonar | |

1. CLINIMETRIA

| Fecha | Índice articular | | Evaluación de la EVA | | | Actividad de la Enfermedad | | | HAQ | | |
|---|------------------|-----------|----------------------|-------|-------|----------------------------|-----|-------|-------|-----|-------|
| | AI (X/28) | AD (X/28) | EVA-D | EVA-G | EVA-M | PCR (Unidad) | VSG | DAS28 | MDHAQ | HAQ | Clase |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| NOTA: Para calcular el DAS 28 los marcadores inflamatorios deben ser máximo de un mes de antigüedad | | | | | | | | | | | |

Observaciones:

| Formulario para Registro de Laboratorios Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (CREA) | |
|--|-----------------|
| Apellidos y Nombres: | Identificación: |

| Fecha | Laboratorio | Resultado | +/- |
|-------|------------------|-----------|-----|
| | Hb | | |
| | Leucocitos1 | | |
| | Linfocitos Ab1 | | |
| | Plaquetas1 | | |
| | Leucocitos2 | | |
| | Linfocitos Abs2 | | |
| | Plaquetas2 | | |
| | VCM | | |
| | PCR (mg/L/mg/dL) | | |
| | VSG | | |
| | VDRL | | |
| | FTA-ABS | | |
| | CPK | | |
| | Coombs | | |
| | Reticulocitos | | |
| | PTT | | |
| | Triglicéridos | | |
| | Colesterol Total | | |
| | HDL | | |
| | LDL | | |
| | Glicemia | | |
| | Creatinina | | |
| | Dep. Creatinina | | |
| | Proteinuria1 | | |
| | Proteinuria2 | | |
| | Hematuria1 | | |
| | Hematuria2 | | |
| | Cilindruria1 | | |
| | Cilindruria2 | | |
| | Leucocituria2 | | |
| | Acs Hep C | | |
| | Ags Hep B | | |
| | VIH | | |
| | Aldolasa | | |
| | T3 | | |
| | T4 | | |
| | TSH | | |

| Fecha | Anticuerpos | +/- | Dilución | Patrón |
|-------|-------------|-----|----------|--------|
| | ANA | | | |

| Fecha | Anticuerpos | +/- | Dilución | Título |
|-------|-----------------------|-----|----------|--------|
| | p-ANCA / MPO | | | |
| | c-ANCA / PR3 | | | |
| | AntiMúsculo Liso | | | |
| | AntiMitochondriales | | | |
| | DNA | | | |
| | Anti-Centrómero | | | |
| | Anti-RNA polimerasa 3 | | | |

| Fecha | Anticuerpos | +/- | Título |
|-------|--------------------------|-----|--------------------------|
| | Cardiolipina IgG1 | | |
| | Cardiolipina IgG2 | | |
| | Cardiolipina IgM1 | | |
| | Cardiolipina IgM2 | | |
| | B2GPI IgG | | |
| | B2GPI IgM | | |
| | B2GPI IgM | | |
| | Ro | | |
| | La | | |
| | Sm | | |
| | RNP | | |
| | Factor Reumatoide | | |
| | CCP | | |
| | Ac Lúpico | | |
| | C3 | | |
| | C4 | | |
| | Scl-70 | | |
| | IgA | | |
| | IgG | | |
| | IgM | | |
| | Electroforesis Proteínas | | Monoclonal Policlonal |
| | Crioglobulinas | | |
| | AntiKu | | |
| | Anti-Jo1 | | |
| | SRP | | |
| | MI2 | | |
| | Anti-GBM | | |
| | AntiTPO | | |
| | AntiTg | | |
| | AntiTSHR | | |

| |
|---------------------------|
| Observaciones Laboratorio |
|---------------------------|

CONSENTIMIENTO INFORMADO



Pag. 1/4

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA TOMA DE MUESTRAS BIOLÓGICAS Y LA PARTICIPACIÓN EN UN TRABAJO DE INVESTIGACIÓN EN ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes CREA - Universidad del Rosario

Es muy importante que usted lea y entienda los siguientes puntos sobre la realización de este estudio:

1. La participación en este estudio es totalmente voluntaria.
2. La naturaleza de esta investigación, sus propósitos, sus limitaciones, sus riesgos, sus inconvenientes, incomodidades y cualquier información pertinente al resultado de este, le serán explicados por el grupo de atención clínica.
3. Si tiene algún interrogante sobre el estudio por favor no dude en manifestarlo a alguno de los investigadores, que con mucho gusto, le contestará sus preguntas.
4. **CONFIDENCIALIDAD:** Los registros médicos de cada individuo permanecerán archivados en el **Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (CREA)**, perteneciente a la Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud de la **Universidad del Rosario**. Las historias médicas, los resultados de exámenes y la información que usted nos ha dado, son de carácter absolutamente confidencial, de manera que, solamente usted y el grupo de atención clínica tendrá acceso a estos datos. Por ningún motivo se divulgará esta información sin su consentimiento. La finalidad y uso de los datos personales por usted suministrados, serán para fines científico de investigación y de contacto con el paciente.
5. En aplicación del artículo 15 de la constitución política de la ley 1581 de 2012, la Universidad del Rosario informa a todos los participantes en este estudio, que sus datos personales se tratarán en concordancia con la política interna de protección de datos personales, puesta a su disposición a través del siguiente link <http://repository.urosario.edu.co/bitstream/handle/10336/4503/PoliticaTratamientoProteccionDatosPersonales.pdf>. Igualmente se dispuso del siguiente correo para la recepción de solicitudes habeas.data@urosario.edu.co.

EXPLICACIÓN DEL ESTUDIO

OBJETIVO:

El objetivo de este trabajo es identificar qué genes (códigos o huellas dactilares de las células) y cuales mecanismos se presentan más frecuentemente en pacientes con enfermedades autoinmunes, sus familiares sanos o que padezcan también, de alguna enfermedad autoinmune. Estos genes (ADN y ARN) están presentes en todas las células de su organismo, incluidas las de la sangre y la saliva. De estos tipos de muestra, extraeremos los genes, las células y otras sustancias circulantes (moléculas que viajan por la sangre o que están en la saliva) con el fin de analizarlas en un laboratorio respaldado por el CREA perteneciente a la Universidad del Rosario.

PROCEDIMIENTO:

Si Usted decide tomar parte de este estudio, llenaremos un registro con sus datos y la información relevante de su condición de salud. Adicionalmente, le tomaremos una muestra de 20 mililitros de sangre que es necesaria para analizar en el laboratorio y será obtenida de la vena de su brazo. Esta es la manera usual como se obtiene sangre para el análisis. Es posible que sienta un poco de dolor cuando la aguja entre en su brazo. En una de cada 10 personas queda una pequeña cantidad de sangre debajo de la piel, lo cual causará un moretón.

APROBADO

Hay un pequeño riesgo (1 de cada 100) de que la vena se coagule por un tiempo corto. El riesgo de infección o pérdida de mucha sangre es muy bajo (menos de 1 de cada 100). En algunos casos especiales (que nosotros individualizaremos) tomaremos una muestra adicional de saliva, la cual se recolecta en un recipiente especial (Oragene) y cuyo procedimiento no implica ninguna molestia para usted.

Las moléculas que extraeremos de la sangre o de la saliva (ADN, ARN, suero o células) serán almacenadas anónimamente en un biobanco bajo custodia del CREA hasta que se realicen los siguientes estudios con fines de investigación:

1. **Extracción de células de la sangre.** A partir de la muestra de sangre se realizará la separación de las células mononucleadas no granulocíticas (PBMCs). Una vez aisladas, estas células serán almacenadas en nitrógeno líquido indefinidamente hasta usarlas en su totalidad en los estudios de investigación. Una vez éstas sean cultivadas, se almacenarán en las incubadoras del cuarto de cultivo por un tiempo máximo de 7 días. Este material será utilizado para la extracción de ADN y para las pruebas funcionales como se describe a continuación.
2. **Extracción de ADN.** El ADN podrá ser obtenido a partir de la muestra de sangre, de la muestra de saliva así como de células de la sangre almacenadas. El ADN será utilizado para los análisis genéticos y epigenéticos como se describe a continuación.
3. **Extracción de ARN.** El ARN será extraído a partir de la muestra de sangre. El ARN será utilizado para la realización de análisis genéticos como se describe a continuación.
4. **Análisis genéticos:** Con el ADN y el ARN previamente extraídos se realizarán unas pruebas con el que se podrán determinar alteraciones en algunos genes (llamadas científicamente polimorfismos) relacionados con las enfermedades autoinmunes. Para ello se utilizarán pruebas conocidas como microarreglos, PCR en tiempo real y captura de exones.
5. **Análisis epigenéticos:** Con el ADN previamente extraído se evaluarán los cambios que van más allá de los genes (conocidos científicamente como cambios epigenéticos). Para ello se utilizarán pruebas conocidas como Metiloma y Ensayo ChIP-Seq.
6. **Análisis funcionales** A las células de la sangre previamente extraídas se les determinará la presencia de proteínas que podrían estar involucradas en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.
7. **Pruebas serológicas.** A partir de la muestra de sangre se realizará la separación del suero de los otros componentes sanguíneos con el fin de determinar la presencia de moléculas que defienden al organismo (comúnmente llamados anticuerpos).

RESULTADOS:

Todo lo que aprenderemos de usted durante la investigación será confidencial. Si publicamos los resultados del estudio en una revista o libro científico, no lo identificaremos a usted de ninguna manera.



Si usted lo desea le ofrecemos la posibilidad de conocer los resultados globales de las familias que participen en este estudio mediante una reunión con usted y sus familiares. El impacto de estos resultados en el manejo o prevención de enfermedades como la que usted o su familiar padecen, no será inmediato ni modificará directamente su situación.

BENEFICIOS:

No le garantizamos que su participación en el estudio lo beneficie a usted. No recibirá ninguna compensación por participar en este estudio. Usted no tendrá costos adicionales por su participación. Su decisión para tomar parte en este estudio es voluntaria. Usted tiene libertad de decidir si no quiere participar en él en cualquier momento. Si decide no participar, o parar en cualquier momento, esto no afectará su cuidado médico actual ni futuro, como habitualmente se ha venido realizando.

Para la finalidad del estudio es necesario conservar sus muestras en un biobanco que estará compuesto por ADN, ARN, suero y células. Estas muestras serán almacenadas indefinidamente hasta su uso, bajo la custodia del CREA. Cada muestra será registrada en forma anónima y sólo se utilizará con fines de investigación en inmunogenética, la cual se realizará para identificar, evaluar y determinar posibles alteraciones a nivel inmunológico y genético que puedan conllevar al desarrollo de las enfermedades autoinmunes en la población colombiana. Por lo tanto, es importante que usted tenga en cuenta que ni usted ni su familia se beneficiarán directamente de estos estudios pero que indirectamente usted, su familia y otros individuos afectados podrían beneficiarse.

Si tiene preguntas ahora, tiene la libertad de hacerlas. Si tiene preguntas adicionales más tarde sobre la investigación que se hará en sus muestras o necesita cualquier información adicional, usted puede comunicarse directamente con:

Juan Manuel Anaya Cabrera -Adriana Rojas Villarraga, Carrera 24 N 63 C 69 Tercer Piso. Teléfono: 3499650-3474570 ext. 591, Cel 3208656253. Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes -CREA, perteneciente a la Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud de la Universidad del Rosario

Dr. Ramón Fayad Naffah. Presidente del Comité de Ética en Investigación, la Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud de la Universidad del Rosario. Teléfono: 3474570 ext. 360 - 249

Bogotá D.C 19 de mayo 2016

Enfermera

ÁNGELA FERNANDA ESPINOSA ARANZALES

Coordinadora Posgrados Epidemiología

Extensión Bogotá

Convenio Universidad del Rosario-Universidad CES

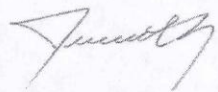
Ciudad

Apreciada Enfermera Espinosa:

Con la presente le informo que la fundación para la investigación en dermatología (FUNINDERMA), certifica la autorización de uso de los datos de los pacientes registrados en nuestra base de artritis reumatoide para el trabajo de tesis de la estudiante Julieth Milena Rodríguez López en el trabajo de investigación titulado "Factores asociados a respuesta de abatacept subcutáneo en artritis reumatoide".

Quedo atento a cualquier información adicional que se requiera.

Atte.,



Juan Camilo Sarmiento-Monroy, MD, MSc.

Epidemiólogo, Universidad del Rosario

Máster en enfermedades autoinmunes, Universidad de Barcelona

Coordinar médico Centro de Dermatología y Reumatología FUNINDERMA

Bogotá, Colombia

Contacto: jcsarmiento.md@gmail.com



Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud – Universidad del Rosario
Carrera 24 No. 63C-69
Tel. (571) 3499650 - Fax. (571) 349 9390
Bogotá - Colombia



CE-ABN011-0230

Bogotá, D.C., mayo 20 de 2016

Doctora
Angela Fernanda Espinosa Aranzales
Coordinadora Posgrado de Epidemiología
Convenio Universidad del Rosario-Universidad CES
Ciudad

Respetada Doctora,

A través de la presente se autoriza el uso de los datos de pacientes con artritis reumatoide, registrados en las bases de datos del Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes – CREA. Dichos datos, han sido usados y analizados por la Doctora Julieth Milena Rodríguez López, en el marco del desarrollo de su tesis titulada “Factores asociados a respuesta de abatacept subcutáneo en artritis reumatoide”, para optar el título de especialista en epidemiología.

Estaré atento a cualquier otra información que se considere necesaria.

Cordialmente,

Juan-Manuel Anaya Cabrera, MD PhD
Director - Centro de Estudio de Enfermedades
Autoinmunes - CREA
Profesor Titular
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud
Universidad del Rosario

Janneth P